

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2012

ARZNEIMITTEL IM BLICK	Brivudin und 5-Fluoropyrimidine – eine potenziell tödliche Interaktion	3
	Qualitätsmangel beim Notfallarzneimittel Anapen® – ein Rückruf bis zur Patientenebene	8
	Wirksamkeit und Risiken von Paracetamol	11
	Falldefinition für die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern	14
	Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010	21
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Bedeutung von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien im Rahmen von Post-authorisation safety studies (PASS) – Aspekte der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung	30
	FORSCHUNG	
NEUES IN KÜRZE	Wie lassen sich Anti-Drug-Antikörper verhindern? EU-Forschungskonsortium mit Beteiligung des PEI	36
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Meldungen aus BfArM und PEI	39
	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	40

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter www.bfarm.de und www.pei.de.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1093
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Karin Weisser, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

DRUCK

Druckerei Eberwein oHG, 53343 Wachtberg-Villip

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann bestellt oder abonniert werden bei: Pressestelle BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3256
Fax: +49-(0)228-99-307-3195
E-Mail: presse@bfarm.de

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen (http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/_node.html) und www.pei.de/bulletin-sicherheit) oder unter presse@bfarm.de abonniert werden.

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche und männliche Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN UNERWÜNSCHTER ARZNEIMITTELWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubstanzen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedsstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.abda-amk.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut zuleitet.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: Seit April 2009 haben BfArM und PEI ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://humanweb.pei.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/UAW-Meldebogen www.pei.de/meldeformulare-human

// Brivudin und 5-Fluoropyrimidine – eine potenziell tödliche Interaktion //

U. BRIXIUS
(BfArM)

Brivudin (Zostex®) darf nicht zusammen mit antineoplastischen 5-Fluoropyrimidinen wie 5-Fluorouracil, einschließlich Darreichungsformen zur lokalen Anwendung, seinen Pro-Drugs (z. B. Capecitabin, Fluoruridin, Tegafur), anderen 5-Fluoropyrimidinen (z. B. Flucytosin) oder Kombinationsarzneimitteln mit diesen Wirkstoffen angewendet werden. Bei aufeinanderfolgender Anwendung ist unbedingt eine vierwöchige Karenzzeit einzuhalten: Eine Behandlung mit Brivudin darf nicht begonnen werden, wenn in den nächsten vier Wochen die Therapie mit einem 5-Fluoropyrimidin geplant ist. Zwischen der letzten Gabe von Brivudin und dem Beginn einer Behandlung mit 5-Fluoropyrimidinen müssen mindestens vier Wochen liegen. Obwohl diese Kontraindikation bekannt und in der Produktinformation von Zostex® ausführlich beschrieben ist, wird aus Deutschland wie aus anderen europäischen Ländern immer wieder von Patienten berichtet, die aufgrund dieser Interaktion lebensgefährlich erkranken.

DER WIRKSTOFF BRIVUDIN

Brivudin (Zostex®) ist ein Virustatikum mit hoher Wirksamkeit gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV). Zostex® ist in Deutschland seit dem Jahr 2000 zur Behandlung der akuten Gürtelrose bei immunkompetenten Erwachsenen in einer Dosierung von 125 mg täglich über sieben Tage zugelassen. Nach mehreren Phosphorylierungsschritten in den virusinfizierten Zellen entsteht Brivudin-Triphosphat. Dieses Nukleosidanalogon hat eine hohe Affinität zur viralen DNA-Polymerase und hemmt auf diese Weise die virale Replikation.

Die Behandlung sollte möglichst frühzeitig, vorzugsweise innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Hauterscheinungen, begonnen werden. Die Durchführung der Behandlung über sieben Tage verringert bei Patienten über 50 Jahren auch das Risiko für eine postzosterische Neuralgie im betroffenen Hautareal. Es handelt sich dabei um eine gefürchtete Komplikation der Gürtelrose. Die virusbedingte Entzündung und Schädigung sensibler Ganglien und peripherer Nerven kann zur Entstehung chronischer, intensiver Schmerzen führen.¹ Aufgrund der Hepatotoxizität von Brivudin darf die empfohlene Anwendungsdauer von sieben Tagen nicht überschritten werden.

Das Nebenwirkungsspektrum umfasst unter anderem:²

gelegentlich (Häufigkeit 0,1–1 %)

- Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie
- allergische Hautreaktionen bzw. anaphylaktische Reaktionen
- Schlafstörungen, Angstzustände
- Kopfschmerzen und Somnolenz
- Erbrechen und Diarrhoe

selten (Häufigkeit 0,01–0,1 %)

- Halluzinationen und Verwirrheitszustände
- Hepatitis
- Hypotension

mit nicht bekannter Häufigkeit

- Vaskulitis
- akutes Leberversagen
- Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis

HERPES ZOSTER

In Folge einer Immunschwäche kann es Jahre oder Jahrzehnte nach einer durchgemachten Windpockeninfektion zu einer Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus kommen. Maligne Erkrankungen und immunsupprimierende Chemotherapien zählen zu den bekannten Auslösern einer Gürtelrose. Zur Behandlung des Herpes zoster sind neben Brivudin auch Aciclovir und seine Pro-Drugs Famciclovir und Valaciclovir zugelassen.

Es ist kein seltenes Ereignis, dass ein wegen eines Malignoms chemotherapeutisch behandelter Patient zusätzlich eine akut behandlungsbedürftige Gürtelrose entwickelt. In diesen Fällen können mehrere Ärzte in die Behandlung eingebunden werden – neben dem Onkologen zum Beispiel der Hausarzt oder ein Dermatologe. Eine Situation wie diese, in der mehrere Ärzte Arzneimittel verordnen, ohne eine vollständige Übersicht über alle bei dem individuellen Patienten angewendeten Arzneimittel zu haben, erhöht regelmäßig das Risiko für die Nichtbeachtung von Kontraindikationen und/oder Wechselwirkungen. Fällt in der beschriebenen Situation die Entscheidung zugunsten von Brivudin, ohne dass die erforderliche Karenzzeit von vier Wochen zu einer Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder anderen 5-Fluoropyrimidinen eingehalten wird, kommt es zu einer potenziell tödlichen Intoxikation.

PHARMAKOLOGISCHE INTERAKTION

Der Hauptmetabolit von Brivudin ist Bromvinyluracil (BVU). Dieser hemmt das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) irreversibel.³ 5-FU wird durch die DPD zu inaktivem Dihydrofluorouracil metabolisiert. Da die Metabolisierung von 5-FU zu mehr als 80 Prozent durch die DPD erfolgt und es sich dabei um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Abbau der 5-Fluoropyrimidine handelt, kommt es in der Folge zur Akkumulation dieser

toxischen Stoffe.⁴ Die Interaktion betrifft auch das Pro-Drug Capecitabin, der in drei Schritten zu 5-FU metabolisiert wird. Die Abbildung gibt eine Übersicht über die der Interaktion zugrunde liegenden Mechanismen.

In den USA versterben jährlich etwa 1.300 Patienten an den toxischen Wirkungen von 5-FU. Forscher machen einen DPD-Mangel für einen großen Teil dieser Todesfälle verantwortlich.⁵ Eine Ursache für eine verminderte oder fehlende Aktivität der DPD ist eine Punktmutation im DPD-Gen. Der Anteil von heterozygoten Trägern dieser DPD-Mutation in der Bevölkerung wird mit einer Häufigkeit von ca. ein Prozent angegeben. Zur Vermeidung schwerer unerwünschter Wirkungen durch das Vorliegen dieser Mutation wird vor

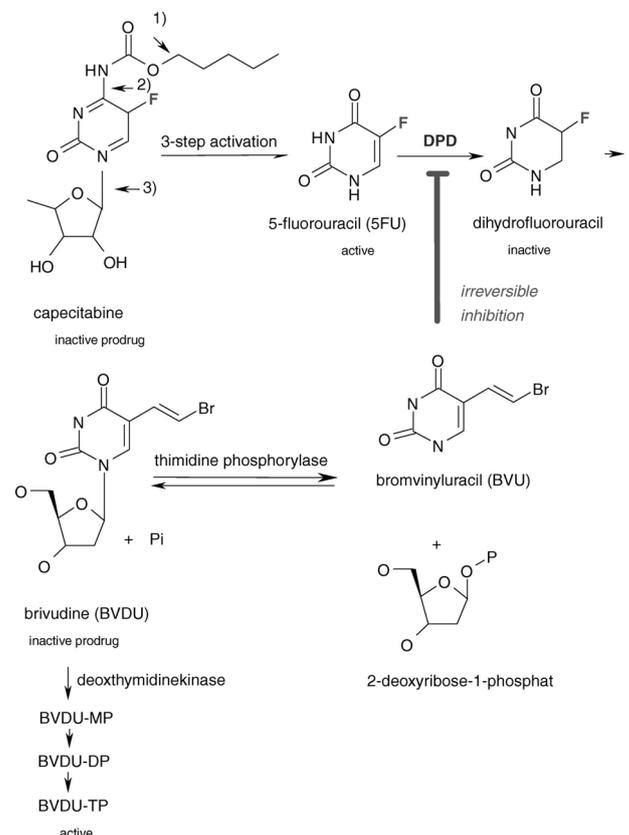


Abbildung:
Übersicht über die der Interaktion zwischen Brivudin und Capecitabin bzw. 5-Fluorouracil zugrunde liegenden Mechanismen

Quelle: Rätz Bravo AE et al.⁴

Therapiebeginn eine Testung auf diese Mutation empfohlen.⁶ Patienten mit DPD-Mangel sollten nicht oder erst nach Kenntnis ihrer individuellen 5-FU-Pharmakokinetik mit 5-FU behandelt werden.

Tabelle 1:

Die Tabelle informiert über die wichtigsten Wirkstoffe, die nicht zusammen mit Brivudin angewendet werden dürfen. Fett hervorgehoben sind die Wirkstoffe, die in Deutschland in zur systemischen oder topischen Applikation zugelassenen Arzneimitteln enthalten sind. Außerdem enthält die nicht abschließende Liste weitere, zum Teil nur in klinischen Prüfungen befindliche Wirkstoffe, die nicht zusammen mit Brivudin angewendet werden dürfen.

Wirkstoff
5-Benzyloxybenzyluracil
Capecitabin
2,6-Dihydropyridin
Eniluracil (5-Ethynyluracil)
Floxuridin
5-Flucytosin
5-Fluorouracil
Gimeracil
Uracil
PR-350
Ridaforolimus
Ro 09-4889
Sirolimus
Sorivudin
Tegafur
Uridin

Eingang	Anzahl
2000	0
2001	1
2002	0
2003	1
2004	1
2005	0
2006	3
2007	1
2008	4
2009	0
2010	1
2011	3
01–07/2012	0
Gesamtsumme	15

Tabelle 2:
Fallberichte zur Interaktion
Brivudin/5-Fluoropyrimidine

Quelle: Nebenwirkungsdatenbank des BfArM

FALLBERICHTE AUS DER NEBENWIRKUNGS-DATENBANK DES BFARM

Im Zeitraum Januar 2000 bis Juli 2012 wurden dem BfArM aus Deutschland insgesamt 15 Verdachtsfälle von Interaktionen zwischen Brivudin und 5-Fluoropyrimidinen berichtet (siehe Tabelle 2).

Aus der geringen Zahl von gemeldeten Interaktionsfällen kann nicht auf die Sicherheit von Brivudin geschlossen werden, da ihnen ein möglicherweise nicht in allen Fällen berichteter Medikationsfehler zugrunde liegt und die tatsächliche Anzahl betroffener Patienten somit vermutlich größer ist. Zehn dieser 15 Patienten verstarben an den Folgen der Intoxikation, deren Vollbild sich meist langsam über mehrere Tage entwickelt.

KLINISCHES BILD DER INTOXIKATION AUS DEN FALLBERICHTEN

Die Analyse der berichteten Fälle ergibt ein klinisches Bild, das erwartungsgemäß durch die Symptome der toxischen Wirkungen von 5-FU und anderen 5-Fluoropyrimidinen bestimmt ist.⁸ Dazu gehören Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom, Mukositis mit Ulzerationen, Knochenmarksaplasie, Panzytopenie, Infektionen beziehungsweise deren septische Verläufe sowie eine generalisierte Blutungsneigung. Trotz sofortigem Absetzen von Brivudin und 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln nahm bei den betroffenen Patienten die Symptomatik über einen Zeitraum von bis zu zehn Tagen stetig zu und erforderte in der Regel eine intensivmedizinische Behandlung. Viele der verstorbenen Patienten zeigten zu Beginn eher leichte Symptome, die ohne Kenntnis der Interaktion keine stationäre Aufnahme gerechtfertigt hätten.

Bei einer 66-jährigen Patientin, die wegen eines Mammakarzinoms mit Capecitabin behandelt worden war und zusätzlich Brivudin erhalten hatte, standen während der ersten 30 Tage nach Absetzen beider Arzneimittel die hämatologischen Auswirkungen der Knochenmarksaplasie im Vordergrund.⁸ Am 35. Tag gingen erstmals die blutigen Durchfälle zurück, während oropharyngeale Mukositis und Hand-Fuß-Syndrom am längsten persistierten. Erst ab dem 45. Tag war sie wieder zur vorsichtigen Nahrungsaufnahme in der Lage.

BEHANDLUNG DER INTOXIKATION

Wird bekannt, dass Brivudin und ein Fluoropyrimidin gleichzeitig oder ohne ausreichenden zeitlichen Abstand angewendet wurden, muss die Einnahme beider Wirkstoffe sofort beendet und der Patient umgehend stationär aufgenommen werden. Diagnostik und die symptomatische Therapie erfolgen in Anpassung an die Schwere der Symptomatik. Parenterale Ernährung, Thrombozyten- und Bluttransfusionen sowie die Gabe von Antibiotika und G-CSF können im Verlauf erforderlich werden.

In Einzelfällen wurde Uridin zur Behandlung eingesetzt. Uridin ist ein natürlich vorkommendes Nukleosid, das im Körper zu Uridintriphosphat metabolisiert wird. Dieses behindert kompetitiv die Aufnahme eines toxischen Fluoropyrimidin-Metaboliten in die RNA und fungiert auf diese Weise als Antidot, das die toxischen Wirkungen des 5-FU reduziert.

In Deutschland beziehungsweise in der EU ist kein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff zugelassen. Triacetyluridin, das Pro-Drug von Uridin, erhielt jedoch im Jahr 2009 in der EU durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den sogenannten „Orphan Drug“-Status.⁹ Triacetyluridin wurde in der Vergangenheit in Einzelfällen versuchsweise zur besseren Kontrolle der Nebenwirkungen bei solchen Patienten angewendet, die aufgrund ihrer Krankheitsprogression mit höheren Dosen von 5-FU behandelt wurden.

In der Literatur wird der Fall einer Überdosierung von 5-FU beschrieben.¹⁰ Der Patient hatte irrtümlich über einen Infusomaten die Menge einer für 46 Stunden vorgesehenen Infusion in nur vier Stunden erhalten. Er wurde über fünf Tage mit 10 g Triacetyluridin oral im Abstand von sechs Stunden behandelt, ohne dass Zeichen der Überdosierung mit 5-FU aufgetreten waren. Einer der Autoren dieser Publikation ist Mitarbeiter der amerikanischen Herstellerfirma von Triacetyluridin.

Ein Abstract des amerikanischen Herstellers informiert über insgesamt 28 Patienten, die nach Überdosierung von 5-FU auf diese Weise erfolgreich behandelt wurden.¹¹ Nach Angaben dieser Autoren verstarb keiner der mit Triacetyluridin behandelten Patienten an den Folgen der Intoxikation.

Aus Deutschland wurde dem BfArM der nicht publizierte Fall einer 48-jährigen Patientin einer onkologischen Tagesklinik berichtet, die im Abstand von wenigen Stunden sowohl wegen eines Rektumkarzinoms ihre erste Infusion mit 5-FU erhielt, als auch die erste Tablette Zostex[®] einnahm.¹² Bereits am nächsten Tag wurde der Fehler bemerkt. Beide Arzneimittel wurden abgesetzt, die weitere Behandlung des Herpes zoster erfolgte mit Aciclovir. Trotz unauffälliger Laborwerte wurde die Patientin präventiv auf die Intensivstation des Krankenhauses aufgenommen und dort bis zum Absinken der Serumspiegel von 5-FU (Messung via HPLC) dialysiert. Die Behandlung erfolgte unter anderem mit G-CSF sowie 10 g Uridin oral (als Lösung) alle sechs Stunden. Darunter entwickelten sich vier Tage später Thrombopenie und Anämie (Hb 7,1 g/dl), am siebten Tag zusätzlich eine leichte Leukopenie und eine Mukositis. Am elften Tag sanken die Leukozyten auf 1,0/nL und die Thrombozyten auf 60/nL. Unter fortgesetzter Therapie normalisierten sich alle Parameter im Verlauf der nächsten Wochen. Die Behandlung mit Uridin wurde erst am Entlassungstag, 32 Tage nach Absetzen von Brivudin, beendet.

Aus der Kombination von biologischer Plausibilität und dokumentierten Fallberichten kann auf eine klinische Wirkung von Uridin als Antidot gegen die toxischen Wirkungen von 5-Fluoropyrimidinen geschlossen werden. Uridin ist jedoch nicht zugelassen. Unabhängige systematische Untersuchungen wurden bisher nicht publiziert.

REGULATORISCHE MASSNAHMEN

Bereits seit der Zulassung von Zostex[®] in Deutschland im Jahr 2000 ist dessen gleichzeitige Anwendung mit 5-FU beziehungsweise Fluoropyrimidinen kontraindiziert. Die ausführlichen Warnungen (sogenanntes „boxed warning“, d. h. eine optisch hervorgehobene Passage im Abschnitt „Warnhinweise“)

REFERENZEN

1. Philip A et al.: Post herpetic neuralgia. J Palliat Med. 2011;14(6):765-773
2. Fachinformation Zostex®, Oktober 2010
3. Rabasseda X: Brivudine: a herpes virostatic with rapid antiviral activity and once-daily dosing. Drugs Today (Barc). 2003;39(5):359-371
4. Rätz Bravo AE et al.: Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. Acta Oncol. 2009;48(4):631-633
5. From ASCO Annual Meeting: Update on Uridine Triacetate as Antidote for 5-FU Overdose. Oncology Times. 2010;32(12):53
6. Raida M et al.: Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)- related toxicity compared with controls. Clin Cancer Res. 2001;7(9):2832-2839
7. Persönliche Mitteilung der Berlin-Chemie AG, Menarini Group an das BfArM
8. Baena-Canada JM et al.: Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2010;7(1):55-58
9. EMA: Rare disease designations. EU/3/09/637; www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000604.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b
10. McEvilly M et al.: Use of uridine triacetate for the management of fluorouracil overdose. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(19):1806-1809
11. Bamat MK et al.: Uridine triacetate: An orally administered, life-saving antidote for 5-FU overdose. J Clin Oncol. 2010;28(15s): abstr. 9084
12. Fallnummer BFARM-11187615
13. Rote-Hand-Brief vom 03.09.2012. www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/rhb-zostex

in Gebrauchs- und Fachinformation wurden im Rahmen der Zulassungsverlängerung im Jahr 2010 nochmals verschärft. Zusätzlich warnt auf Vorder- und Rückseite der Packungen ein Aufdruck in roter Schrift Apotheker und Patienten:

Vorderseite:

ACHTUNG:

Darf nicht angewendet werden bei Patienten unter Krebs-Chemotherapie. Bitte Rückseite beachten.

Rückseite:

ACHTUNG:

Sie dürfen Zostex® nicht einnehmen, wenn Sie als Patient eine Krebs-Chemotherapie erhalten. Bitte lesen Sie sorgfältig die speziellen Warnhinweise im Abschnitt „Was müssen Sie vor der Einnahme von Zostex® beachten?“ und informieren Sie Ihren Arzt.

Auf Initiative des BfArM, unterstützt durch die spanische Gesundheitsbehörde AEMPS und in Abstimmung mit dem europäischen Gremium für Arzneimittelsicherheit (Pharmacovigilance Working Party) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde der pharmazeutische Unternehmer im Juli 2012 dazu aufgefordert, europaweit einen Informationsbrief mit einheitlichem Inhalt – in Deutschland als Rote-Hand-Brief – zu versenden.¹³ Durch diesen Rote-Hand-Brief wurden die speziellen Anwendungsrisiken direkt an Ärzte und Apotheker kommuniziert.

Das BfArM wird die Auswirkung dieser risikominimierenden Maßnahme auf die Zahl der Nebenwirkungsmeldungen engmaschig überwachen.

FAZIT

Zur Vermeidung potenziell tödlicher Interaktionen unter der Therapie mit Brivudin bittet das BfArM um Beachtung der folgenden Hinweise:

-  Brivudin darf nicht angewendet werden bei immungeschwächten Patienten, d. h. bei solchen, die z. B. immunsuppressiv oder chemotherapeutisch behandelt werden.
-  Brivudin ist absolut kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von 5-Fluoropyrimidinen, deren Pro-Drugs und topischen Zubereitungen sowie in entsprechenden Kombinationsarzneimitteln (siehe Rote-Hand-Brief¹³).
-  Mindestens vier Wochen müssen seit der letzten Gabe von Brivudin vergangen sein, bevor die Behandlung mit 5-Fluoropyrimidinen begonnen werden darf. Die Behandlung mit Brivudin darf nicht begonnen werden, wenn in den nächsten vier Wochen die Therapie mit einem 5-Fluoropyrimidin geplant ist.
-  Bei Patienten, die vor Kurzem Brivudin erhalten haben, sollte die DPD-Enzymaktivität überprüft werden, bevor jegliche Behandlung mit einem 5-Fluoropyrimidin-basierten Arzneimittel begonnen wird.
-  Im Fall einer versehentlichen Fehlanwendung muss die Anwendung beider Interaktionspartner unverzüglich beendet und der Patient umgehend stationär aufgenommen werden. Das Vollbild der Intoxikation entwickelt sich meist über mehrere Tage.
-  Symptome einer Fluoropyrimidin-Intoxikation sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Hand-Fuß-Syndrom, Mukositis mit Ulzerationen, Knochenmarksaplasie, Panzytopenie, Infektionen und eine generalisierte Blutungsneigung; die Therapie erfolgt symptomatisch.

M. WITTSTOCK

S. CHATTERJEE

H. HILLEN

(BfArM)

// Qualitätsmangel beim Notfallarzneimittel Anapen® – ein Rückruf bis zur Patientenebene //

Aufgrund eines Qualitätsmangels mussten alle noch haltbaren Chargen der Adrenalin (Epinephrin)-Autoinjektoren Anapen® und Anapen® Junior im Juni 2012 vom Markt zurückgerufen werden. Diese Arzneimittel dienen der Notfall (selbst)medikation bei schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen durch den Patienten. Daher war ein Rückruf bis auf Patientenebene notwendig. Dieser Artikel stellt die Probleme beim praktischen Umgang mit Qualitätsmängeln im Spannungsfeld der verschiedenen Verantwortlichkeitsebenen sowie die Erfordernisse bei einem Rückruf bis auf Patientenebene dar.

DIE NOTFALLMEDIKATION ANAPEN®

Das Arzneimittel Anapen® ist ein Autoinjektor, der zur Notfallbehandlung von akuten allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen eingesetzt wird (siehe Abbildung 1). Zu den häufigsten Auslösern solcher Reaktionen gehören Insektengifte (nach Bienen- oder Wespenstich), Nahrungsmittelallergene (Erdnuss, Fisch oder andere Eiweißquellen) und Arzneimittel. Der Autoinjektor sollte ständig von den betroffenen Patienten mitgeführt werden, damit er im Notfall sofort selbst angewendet werden kann. Anapen® und Anapen® Junior ist seit Dezember 2002 in Deutschland im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als betroffenem Mitgliedstaat (Concerned Member State, CMS) zugelassen. Zulassungsinhaber ist die Firma Lincoln Medical Ltd in Großbritannien. Der Autoinjektor hat eine Haltbarkeit von zwei Jahren. Es war daher durch einen Rückruf bis auf Patientenebene sicherzustellen, dass potenziell mangelhafte Injektoren nicht beim Patienten verbleiben. Das Arzneimittel wurde 2010 in ca. 33.600 Fällen an gesetzlich Krankenversicherte verordnet.¹ Das BfArM geht von insgesamt bis zu 100.000 betroffenen Patienten aus.

HINTERGRUND DES QUALITÄTSMANGELS BEI ANAPEN®

Das BfArM erhielt für das Arzneimittel Anapen® Ende Mai 2012 im Rahmen des europäischen Schnellwarnsystems eine Meldung zu einem Chargenrückruf der für den Zulassungsinhaber Lincoln Medical Ltd zuständigen britischen Gesundheitsbehörde MHRA. Das Arzneimittelrisiko bestand in einer Nichtabgabe oder verminderten Abgabe des Wirkstoffs bei der Applikation. Das Risiko wurde von der zuständigen Behörde in Großbritannien sowie von der für den deutschen Mitvertreiber zuständigen Landesgesundheitsbehörde übereinstimmend in die Risikoklasse II nach dem europäischen Schnellwarnsystem eingestuft (s. u.). Neben dem Mitvertreiber gab es national noch neun Parallelimporteure, für die sechs weitere Landesgesundheitsbehörden zuständig waren.

Vom initiierten Rückruf waren alle nicht abgelaufenen Chargen betroffen. Da es sich bei dem Arzneimittel um ein Notfallpräparat zur Selbstanwendung durch den Patienten handelt und in der Regel bei diesem vorrätig gehalten wird, muss ein solcher Rückruf auch bis zur Patientenebene erfolgen. Rückrufe bis auf Patientenebene sind – so selten sie auch vorkommen – in der Umsetzung für die Beteiligten sehr aufwendig. Es muss versucht werden, neben den Fachkreisen auch alle betroffenen Patienten durch geeignete Maßnahmen direkt oder indirekt über den Rückruf zu informieren. Für die Risikoklassifizierung, den Rückruf selbst und die in diesem Fall notwendige Information der Fachkreise (Rote-Hand-Brief) sind bei Qualitätsmängeln, die in der Regel auf bestimmte Chargen eingrenzbar sind, in Deutschland nach § 69 Arzneimittelgesetz (AMG) die Landesbehörden zuständig. Bei einem Rote-Hand-Brief handelt es sich um eine eigenverantwortliche Information des pharmazeutischen Unternehmers, die konkrete



Abbildung 1:
Anapen®, Adrenalin-Autoinjektor von Lincoln Medical Ltd mit Verpackung

Quelle: CPhoto, Uwe Aranas



Abbildung 2:
Rote-Hand-Symbol der
gleichnamigen Information

Handlungsanweisungen für den Arzt enthalten soll und mit der zuständigen Behörde abgestimmt wird (siehe Abbildung 2).²

DAS EUROPÄISCHE SCHNELLWARNSYSTEM FÜR QUALITÄTSMÄNGEL UND DIE DEUTSCHE VERBREITUNG DER RISIKOINFORMATION

Dem europäischen Schnellwarnsystem für Qualitätsmängel sind alle Mitgliedstaaten der Europäischen Union, aber auch zahlreiche andere Staaten wie Schweiz, USA, Kanada, Japan und Australien angeschlossen.³ Über dieses System können Meldungen zu Qualitätsmängeln jederzeit verteilt und bearbeitet werden. In Deutschland sind die folgenden Bundesoberbehörden als Kontaktpunkte (Single Point of Contact) an das System angeschlossen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Die Meldungen werden von den Bundesoberbehörden an die für den Zulassungsinhaber jeweils zuständige Landesgesundheitsbehörde zur weiteren Bearbeitung weitergeleitet. Die Qualitätsmängel werden von der jeweils zuständigen Behörde in Risikoklassen eingestuft. Die Risikoklasse I ist für Qualitätsmängel vorgesehen, die potenziell lebensbedrohend sind oder möglicherweise schwerwiegende gesundheitliche Schäden verursachen. Mängel der Risikoklasse II können eine Krankheit oder eine Fehlbehandlung verursachen, die aber nicht in die Klasse I fallen. Mängel der Risikoklasse III stellen kein signifikantes Risiko für die Gesundheit dar und fallen daher nicht unter die Klassen I und II.

Zuständig für Qualitätsmängel und damit für die Anordnung von Rückrufen ist im föderalen Deutschland nach dem AMG § 69 Absatz 1 die Landesgesundheitsbehörde, in deren Zuständigkeitsbereich der Zulassungsinhaber ansässig ist. Die Bundesoberbehörden übernehmen in bestimmten Fällen, insbesondere dann, wenn mehrere pharmazeutische Unternehmer in verschiedenen Bundesländern betroffen sind und Gefahr im Verzug ist, auch bei Qualitätsmängeln von Arzneimitteln koordinierende Funktionen, damit ein bundesweit einheitliches Handeln ermöglicht wird.

KOORDINIERENDE UND QUALITÄTSSICHERNDE MASSNAHMEN DER BUNDES- OBERBEHÖRDE BFARM BEI DER VERBREITUNG DER RISIKOINFORMATION

Bei einem Arzneimittel, für das in mehreren Bundesländern Zulassungsinhaber ansässig sind, ist die im AMG vorgesehene Möglichkeit der Koordination von Maßnahmen durch die Bundesoberbehörde sehr wichtig. Durch diese Möglichkeit können Missverständnisse und Verzögerungen, die einer schnellen und effektiven Risikoinformation und Umsetzung von Maßnahmen im Weg stehen, ausgeräumt werden. Der erste Rote-Hand-Brief zum Chargenrückruf des Autoinjektors Anapen® – abgestimmt zwischen Landesbehörde und dem Mitverteiler – enthielt eine Reihe von missverständlichen Informationen, die zu einer entsprechenden Verunsicherung der Ärzte- und Patientenschaft führten. Weiterhin wurde der Rote-Hand-Brief nur an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Fachgesellschaften, das deutsche Ärzteblatt, die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker und die Pharmazeutische Zeitung zur weiteren Risikokommunikation versendet, nicht aber direkt an die Ärzte. Geeignete Maßnahmen zur Risikokommunikation auf Patientenebene unterblieben.

Aufgrund dieser Probleme kam es von Seiten der Patienten, Ärzte und Apotheker zu einer Vielzahl von Anfragen an das BfArM. Das Institut übernahm daher in diesem Verfahren eine koordinierende Funktion, um eine entsprechend präzise Risikokommunikation und ein bundesweit einheitliches Handeln sicherzustellen. Auf Empfehlung des BfArM wurde eine Überarbeitung des Rote-Hand-Briefes vorgenommen. Der Brief enthielt nun genauere Handlungsempfehlungen. Ein Verteilerkreis für den Brief

wurde festgelegt und deutlich gemacht, dass alle auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimittel-Chargen betroffen waren. Die Ärzte wurden aufgefordert, die Patienten dahingehend zu beraten, einen „Wechsel so schnell wie möglich vorzunehmen“. Der Autoinjektor Anapen® sollte aber so lange vom Patienten als Notfallmedikation mitgeführt werden, bis ein alternatives Arzneimittel dem Patienten ausgehändigt werden konnte. Da sich die Handhabung der Alternativpräparate deutlich von Anapen® unterschied, wurde zudem eine Schulung des Patienten durch den Arzt als nötig erachtet. Der zweite Rote-Hand-Brief wurde von den betroffenen Parallelimporteuren an den o. g. Verteilerkreis versendet. Er wurde zusätzlich an die folgenden Ärzteguppen direkt versendet: Allergologen, Allgemeinmediziner/Hausärzte, Pneumologen, Dermatologen, Pädiater, Internisten und HNO-Ärzte sowie entsprechende Kliniken und Fachgesellschaften.

Um auch eine angemessene direkte Information der Patienten zu erreichen, hat das BfArM begleitend mittels Pressemitteilung eine öffentliche Warnung ausgesprochen.⁴ Diese Möglichkeit ist im AMG § 69 Absatz 4 für die zuständigen Bundesoberbehörden ausdrücklich vorgesehen.⁵ Diese Mitteilung wurde in zahlreichen Printmedien, aber auch Radio- und TV-Beiträgen verwendet. Zusätzlich hat das BfArM die Pressemitteilung und den zweiten aktuellen Rote-Hand-Brief auf seiner Homepage veröffentlicht.⁶

REFERENZEN

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag GmbH, Heidelberg/Berlin 2011:1049
2. Sickmüller B: Der Rote Hand Brief. Pharm Ind. 2004;66(3):250-256
3. EMA: Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. 16. Juli 2012; EMA/INS/GMP/321252/2012 Rev 15; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf
4. Pressemitteilung des BfArM vom 04.06.2012: Rückruf des Adrenalin-Autoinjektors „Anapen“: Patienten sollen Notfallmedikament wegen möglicher fehlerhafter Abgabe des Wirkstoffes schnell austauschen. 05/12; www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2012/pm05-2012.html?nn=1009636
5. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 16. Juli 2012 (BGBl. I S. 1534) geändert worden ist.
6. Web-Angebot des BfArM: www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risiko/info/2012/rhb-anapen.html

FAZIT

Chargenrückrufe von Arzneimitteln aufgrund von Qualitätsmängeln stellen wegen der auf Landes- wie Bundesebene verteilten Zuständigkeiten mitunter eine schwierig zu koordinierende Maßnahme dar.

Grundsätzlich gilt, dass die Landesbehörden für die Anordnung von Rückrufen zuständig sind, wenn es sich um Qualitätsmängel handelt. In der Regel betrifft ein Qualitätsmangel nur bestimmte Chargen eines Arzneimittels.

Die jeweiligen Zuständigkeiten der Bundesoberbehörden sind in §69 AMG geregelt. Dies betrifft vornehmlich die Anordnung von Rückrufen bei begründetem Verdacht, dass ein Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch mehr schädliche Wirkungen hat, als nach aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnisstand vertretbar ist, und bezieht sich auf eine nötige Änderung der Zulassung.

Bei Qualitätsmängeln von Arzneimitteln kann die zuständige Bundesoberbehörde nur koordinierende Funktionen übernehmen, insbesondere wenn mehrere pharmazeutische Unternehmer in verschiedenen Bundesländern betroffen sind oder aus anderen Gründen Gefahr im Verzug ist.

Bei einem Rückruf, der wie beim Autoinjektor Anapen® die Patientenebene erreichen muss, zeigt sich, dass eine Information aller betroffenen Patienten schwer umsetzbar ist. Ein geeigneter Weg, möglichst viele Patienten zu erreichen, ist die Information der verschreibenden Ärzte. Dieser Weg bedeutet für die Ärzteschaft bei häufiger verschriebenen Arzneimitteln einen großen Aufwand, da diese ihre Patienten benachrichtigen und zwecks Verschreibung sowie – wie beim Autoinjektor Anapen® – zwecks Schulung erneut einbestellen müssen. Parallel dazu haben die zuständigen Behörden die Möglichkeit, mit Hilfe einer in den Medien veröffentlichten Warnung die Patienten auch direkt zu informieren.

J. ROTTHAUWE
(BfArM)

// Wirksamkeit und Risiken von Paracetamol //

Paracetamol wird seit vielen Jahrzehnten zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopf-, Zahn- oder Regelschmerzen, sowie Fieber angewendet. Es liegt mit 51,7 Millionen verkauften Packungen im Jahr 2011 auf Platz eins der verschreibungsfreien Analgetika in Deutschland. Mit 3,7 Millionen Packungen spielt dagegen die ärztliche Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nur eine untergeordnete Rolle. In der letzten Zeit wurde in der Fach- und Laienpresse wiederholt über die Wirksamkeit von Paracetamol diskutiert sowie auf bekannte und mögliche neue Risiken hingewiesen. Im Folgenden wird der aktuelle Kenntnisstand zusammengefasst.

WIRKSAMKEIT VON PARACETAMOL IN ZAHLREICHEN KLINISCHEN STUDIEN BELEGT

Die Wirksamkeit von Paracetamol als Analgetikum wurde in vielen Studien bei unterschiedlichen Schmerzformen untersucht. Neuere Metaanalysen zeigen dabei eine Wirksamkeit unter anderem bei Schmerzen durch Arthrose¹, Migräne², LWS-Syndrom³ oder nach Zahnextraktion⁴ und Operationen.⁵ Die Wirksamkeit scheint dabei vergleichbar oder wenig schwächer als die von Analgetika aus der Gruppe der nicht steroidal-antirheumatika (NSAR) zu sein, wobei die klinische Relevanz dieses Unterschieds fraglich erscheint. Daher kommt insbesondere bei der Auswahl eines Analgetikums neben der Wirksamkeit auch anderen Faktoren wie Gegenanzeigen, Warnhinweisen und individueller Verträglichkeit eine besondere Bedeutung zu. Auch die Wirksamkeit als Antipyretikum ist gut belegt. Allerdings scheint die Entfieberung etwas später einzutreten als unter dem ebenfalls häufig angewendeten Ibuprofen.⁶

KEINE KLINISCH RELEVANTEN LEBERSCHÄDEN UNTER THERAPEUTISCHER DOSIERUNG

Die Fach- und Gebrauchsinformationen Paracetamol-haltiger Arzneimittel sehen eine Dosierung in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter vor. Die Einzeldosis beträgt 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht und die maximale Tagesdosis 60 mg/kg Körpergewicht. Für Patienten ab zwölf Jahren und ab 43 kg Körpergewicht beträgt die maximale Einzeldosis 1.000 mg und die maximale Tagesdosis 4.000 mg. Die Behandlungsdauer sollte ohne ärztliche Kontrolle drei Tage nicht überschreiten.

Neuere Studien zeigen zwar bei einem Teil der Patienten auch unter therapeutischer Dosierung eine Transaminasenerhöhung. Es finden sich aber keine Hinweise auf klinisch relevante Leberschädigungen. Auch in Metaanalysen^{7,8} mit mehreren zehntausend Patienten, die Paracetamol zum Teil in der maximalen empfohlenen Tagesdosis oder über zwölf Monate einnahmen, werden keine Leberschädigungen von klinischer Relevanz beschrieben. In einem großen Teil der untersuchten Fälle gingen die Transaminasenerhöhungen noch unter der Therapie zurück. Berichte über schwere Leberschädigungen unter therapeutischen Dosen stellen sich bei genauerer Analyse meist als wahrscheinliche Überdosierungen heraus.⁷

Insgesamt führt Paracetamol bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, d.h. Einnahme von therapeutischen Dosen und Beachtung von Kontraindikationen und Warnhinweisen, nicht zu einer klinisch relevanten Leberschädigung.

LEBERVERSAGEN; TOD ODER LEBERTRANSPLANTATION DURCH PARACETAMOL-ÜBERDOSIERUNGEN IN DEUTSCHLAND SEHR SELTEN

Die therapeutische Breite von Paracetamol ist im Vergleich zu den übrigen verschreibungsfreien Analgetika gering. Üblicherweise wird bei gesunden Erwachsenen davon ausgegangen, dass bei einmaliger Einnahme von mindestens 10–12 g oder 150 mg/kg Körpergewicht Paracetamol mit einer relevanten Leberschädigung zu rechnen ist, sodass eine Krankenhauseinweisung empfohlen wird.

REFERENZEN

1. Towheed TE et al.: Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD004257
2. Derry S et al.: Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD008040
3. Roelofs PD et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD000396
4. Weil K et al.: Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD004487
5. Toms L et al.: Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD004602
6. Hay AD et al.: Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009;13(27):1-163
7. Dart RC et al.: Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy.* 2007;27(9):1219-1230
8. Kuffner EK et al.: Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11):2137-2148
9. Larson AM et al.: Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-1372
10. Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus (InEK): Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG für das Jahr 2010, Normallieger in Hauptabteilungen mit ICD-Code T39.1
11. Statistisches Bundesamt: Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland – Ausführliche vierstellige ICD-10-Klassifikation – 2010
12. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): Jahresbericht 2010: Organspende und Transplantation in Deutschland. 2011:26
13. Eurotransplant: Mitteilung Eurotransplant „Inflow on liver waiting list in German centers for paracetamol intoxication 2006-2010“
14. Scialli AR et al.: Childhood asthma and use during pregnancy of aceta-

Mit N-Acetylcystein steht eine wirksame Therapie der Paracetamol-Intoxikation zur Verfügung und Todesfälle sind bei rechtzeitigem Therapiebeginn unter Nutzung eines der etablierten Protokolle sehr selten.

Anders als in den USA, wo Paracetamol-Vergiftungen die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen sind⁹, ist Paracetamol in Deutschland nur für etwa neun Prozent der Fälle von akutem Leberversagen verantwortlich. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 850 gesetzlich Versicherte wegen Vergiftungen mit Paracetamol stationär behandelt.¹⁰ Damit kamen ca. 1,2 Krankenhausbehandlungen wegen Paracetamol-Vergiftungen auf 100.000 Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Im gleichen Jahr wurde bei vier Personen eine Paracetamol-Vergiftung als Todesursache angegeben, eine letale Vergiftung mit NSAR hingegen bei 16 Personen.¹¹

2010 wurden in Deutschland 1.282 Lebertransplantationen durchgeführt.¹² Sieben Patienten wurden aufgrund einer Paracetamol-Intoxikation auf die Warteliste für eine Lebertransplantation aufgenommen, zwei dieser Patienten starben, bei drei Patienten erfolgte eine Lebertransplantation.¹³ Damit war Paracetamol für 0,23 Prozent aller Lebertransplantationen verantwortlich.

Zur Minimierung des Risikos absichtlicher oder unbeabsichtigter Überdosierungen wurde in Deutschland bereits im April 2009 die maximale verschreibungsfreie Packungsgröße auf 10 g Paracetamol beschränkt. Ähnliche Regelungen wurden auch in vielen anderen EU-Mitgliedstaaten getroffen.

KEIN BELEG FÜR ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PARACETAMOL-ANWENDUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT ODER FRÜHEN KINDHEIT UND ASTHMA ODER KRYPTORCHISMUS

Paracetamol ist derzeit das einzige Analgetikum und Antipyretikum, das zur Anwendung während der gesamten Schwangerschaft sowie als Zäpfchen für Kinder mit weniger als sechs Kilogramm Körpergewicht oder im Alter unter drei Monaten zugelassen ist.

Zahlreiche epidemiologische Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Asthma bei Kindern und der Exposition mit Paracetamol während der Schwangerschaft oder der Anwendung in der frühen Kindheit untersucht.^{14,15} Während einige Studien eine Assoziation zwischen Paracetamol-Anwendung und Asthma nahelegen, zeigt sich in anderen kein Zusammenhang. Eine definitive Bewertung wird durch die Uneinheitlichkeit der Studien und die Schwierigkeit der Asthmadagnostik bei jungen Kindern erschwert. Zudem sind epidemiologische Studien anfällig für Verzerrungen. Beispielsweise wird Paracetamol zur Behandlung von Symptomen fieberhafter Atemwegsinfektionen angewendet. Atemwegsinfektionen sind jedoch ihrerseits ein Risikofaktor für das Entstehen von Asthma oder können Ausdruck einer erhöhten Infektanfälligkeit bei bestehendem, aber noch nicht diagnostiziertem Asthma sein. Daher kommt auch die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zu dem Schluss, dass derzeit ein kausaler Zusammenhang zwischen Paracetamol-Exposition und der Entstehung von Asthma bei Kindern nicht belegt ist.¹⁶

Neuere epidemiologische Studien¹⁷⁻¹⁹ weisen auch auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paracetamol in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Lageanomalien des Hodens bei neugeborenen Jungen hin. Aufgrund der beschriebenen grundsätzlichen Problematik der Verzerrung in epidemiologischen Studien, der Schwierigkeiten bei der Diagnostik einer Lageanomalie, der zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse und des unklaren Pathomechanismus kann wie beim Asthma aus den vorliegenden Daten nach Ansicht des BfArM zurzeit kein ursächlicher Zusammenhang gefolgert werden. Folglich sieht auch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie an der Charité in Berlin nach Beurteilung der Studien derzeit keinen Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen Paracetamol und Lageanomalien des Hodens.²⁰

minophen. A critical review. *Reprod Toxicol.* 2010;30(4):508-519

15. Etmnan M et al.: Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136(5):1316-1323

16. European Medicines Agency. Monthly Report - Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) February 2011 plenary meeting. 24.2.2011

17. Jensen MS et al.: Maternal Use of Acetaminophen, Ibuprofen, and Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Cryptorchidism. *Epidemiology.* 2010;21(6):779-785

18. Kristensen DM et al.: Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011;26(1):235-244

19. Snijder CA et al.: Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Human Reprod.* 2012;27(4):1191-1201

20. Schaefer C: Paracetamol in der Schwangerschaft sowie unveröffentlichte Stellungnahmen vom 3.12.2010 und 18.7.2012

21. Sudano I et al.: Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122(18):1789-1796

22. Pavlicevic I et al.: Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(3):e372-e382

23. Forman JP et al.: Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005;46(3):500-507

24. Forman JP et al.: Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):394-399

25. Kurth T et al.: Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1903-1909

26. Chan AT et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation.* 2006;113(12):1578-1587

27. García Rodríguez LA et al.: Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001;12(5):570-576

Eine abschließende Klärung der Auswirkung von Paracetamol auf die Entwicklung von Asthma oder Lageanomalien des Hodens wird nur durch randomisierte kontrollierte Studien erfolgen können. Derzeit gilt Paracetamol weiterhin als Analgetikum der Wahl bei leichten bis mäßig starken Schmerzen in der Schwangerschaft. Wie alle Arzneimittel sollte jedoch auch Paracetamol in der Schwangerschaft und in der frühen Kindheit nur bei dringender Notwendigkeit angewendet werden.

KEINE HINREICHENDEN BELEGE FÜR EIN ERHÖHTES RISIKO FÜR KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN ODER GASTROINTESTINALE BLUTUNGEN

In einer kleineren randomisierten kontrollierten Studie zeigt sich nach zweiwöchiger Einnahme von Paracetamol eine signifikante Erhöhung des Blutdrucks bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.²¹ Dieser Zusammenhang wurde bisher nicht durch andere klinische Studien bestätigt und es ist unklar, ob das Ergebnis auch auf andere Patientengruppen übertragen werden kann. Mehrere Studien zeigten bisher, dass Paracetamol keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck von mit Antihypertensiva behandelten Patienten hat.²² Auch in epidemiologischen Studien wurde bisher eine Assoziation von Paracetamol mit Hypertonie nur bei sehr hohen Dosierungen und fast täglicher Einnahme beobachtet.²³⁻²⁵ Ebenso wird ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall bisher nur in einer einzigen epidemiologischen Studie²⁶ und nur bei Patienten mit fast täglichem Gebrauch von Paracetamol in hoher Dosierung beschrieben.

Die ganz überwiegende Mehrheit großer epidemiologischer Studien konnte für Paracetamol keinen Zusammenhang mit gastrointestinalen Ulzera oder Blutungen beobachten. Eine einzelne epidemiologische Studie²⁷ zeigt ein geringfügig erhöhtes Risiko für höhere Dosen von Paracetamol oder die Kombination mit NSAR. Das Risiko für Paracetamol lag jedoch deutlich unter dem der NSAR. Auch in dieser Untersuchung kann eine Verzerrung, zum Beispiel durch bevorzugte Verordnung von Paracetamol bei Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Blutungen, nicht ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zu Analgetika aus der Gruppe der NSAR kann für Paracetamol ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen nicht als belegt angesehen werden.

Grundsätzlich gilt jedoch auch für Paracetamol, dass es nur in der niedrigsten wirksamen Dosierung und über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet werden sollte.

FAZIT

Die Wirksamkeit von Paracetamol bei der Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber ist hinreichend belegt. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch wird keine klinisch relevante Leberschädigung beobachtet. Die Zahl der Fälle von Lebersversagen in Deutschland durch Überdosierung von Paracetamol ist niedrig und mit einer auch im internationalen Vergleich sehr kleinen Zahl von Todesfällen oder Lebertransplantationen verbunden. Im Gegensatz zu Analgetika aus der Gruppe der NSAR ist ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen derzeit nicht belegt. Auch ein erhöhtes Risiko für Asthma oder Lageanomalien des Hodens nach Exposition in der Schwangerschaft kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht angenommen werden. Paracetamol ist weiterhin das Analgetikum und Antipyretikum der Wahl in der Schwangerschaft. Grundsätzlich sollte Paracetamol wie andere Analgetika nur in der niedrigsten wirksamen Dosierung und über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum sowie in der Schwangerschaft nur bei dringender Notwendigkeit angewendet werden.

// Falldefinition für die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern //

J. PRESTEL

(PEI)

Die Behandlung mit einigen immunsuppressiven/-modulierenden monoklonalen Antikörpern ist mit dem Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in Zusammenhang gebracht worden. Eine einheitliche Falldefinition für PML ist notwendig, um die Vergleichbarkeit von Daten aus klinischen Studien, Postmarketing-Sicherheitsstudien und passiver Postmarketing-Überwachung zu verbessern. Eine Arbeitsgruppe aus Wissenschaftlern des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und externen Experten hat eine Falldefinition für PML nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern entwickelt, die darauf abzielt, berichtete PML-Verdachtsfälle in Stufen diagnostischer Sicherheit zu klassifizieren. Die Falldefinition wurde anschließend retrospektiv auf alle dem PEI nach Behandlung mit monoklonalen Antikörpern berichteten PML-Verdachtsfälle aus Deutschland angewendet.

EINFÜHRUNG

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, potenziell tödlich verlaufende, demyelinisierende Hirnerkrankung, die durch das John Cunningham Virus (JCV) hervorgerufen wird. Sie ist eine bekannte Komplikation bei immunsupprimierten Patienten wie zum Beispiel bei Patienten mit AIDS, malignen hämatologischen Erkrankungen (wie lymphoproliferativen Erkrankungen), Organ- und Stammzelltransplantationen oder bei Patienten unter antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien.

In neuerer Zeit wurde PML zunehmend auch bei Patienten diagnostiziert, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden, insbesondere mit dem Anti-alpha4-Integrin-Antikörper Natalizumab (Tysabri®), der zur Therapie der Multiplen Sklerose (MS) eingesetzt wird. Es ist inzwischen unbestritten, dass bei der Therapie mit Natalizumab (Tysabri®) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML besteht. Es wurden zahlreiche risikominimierende Maßnahmen eingeleitet. Im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit wurde dazu mehrmals ausführlich berichtet.^{1,2} Auch für andere immunsuppressive/-modulierende monoklonale Antikörper wurden PML-Verdachtsfälle berichtet, wie zum Beispiel für Efalizumab (ehemals Raptiva®), Rituximab (Mabthera®) oder Alemtuzumab (ehemals MabCampath®).

Für eine fundierte Bewertung von PML-Verdachtsfällen, die zu monoklonalen Antikörpern gemeldet wurden, ist aufgrund der Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes und der Komplexität der angewandten diagnostischen Verfahren eine standardisierte Falldefinition eine Grundvoraussetzung. Eine einheitliche Klassifizierung aller Verdachtsfälle hinsichtlich diagnostischer Sicherheit liefert die Grundlage für die Risikoanalyse und Signalerkennung aus der aktiven und passiven Surveillance von monoklonalen Antikörpern. Eine solche Falldefinition ist bisher nicht verfügbar.

METHODE

Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Mitarbeitern der Pharmakovigilanz des PEI und klinischen Experten aus Neurologie, Virologie und Hämatologie wurde Anfang 2011 gegründet, um gemeinsam eine Falldefinition zu erarbeiten.

Dabei wurden analog dem Modell der „Brighton Collaboration Case Definition“³ drei Stufen diagnostischer Sicherheit entwickelt: Stufe 1 stellt die höchste, Stufe 2 eine mittlere und Stufe 3 eine niedrige Stufe diagnostischer Sicherheit dar. Stufe 4 zeigt an, dass eine Klassifizierung der diagnostischen Sicherheit oder ein Ausschluss der PML-Verdachtsdiagnose nicht möglich waren (z. B. aufgrund mangelnder Informationen), während Stufe 5 den Ausschluss des ursprünglichen Verdachts einer PML bezeichnet. In der Pharmakovigilanz wird ein Verdachtsfall als PML angesehen, wenn er die Kriterien der Stufen 1 bis 3 erfüllt. Die Einstufung gemäß der Falldefinition ist unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhangs mit dem verdächtigten Arzneimittel, sie ist jedoch eine Voraussetzung für die Kausalitätsbewertung.

Die entwickelte Falldefinition wurde anschließend verwendet, um alle PML-Verdachtsfälle nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern, die dem PEI aus Deutschland vom Jahr 2000 bis zum 27.07.2011 gemeldet worden waren, bezüglich ihrer diagnostischen Sicherheit zu klassifizieren. Zur Ermittlung der PML-Verdachtsfallmeldungen wurde eine entsprechende Abfrage in der Datenbank des PEI durchgeführt, in der alle gemeldeten Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeführt sind.

FALLDEFINITION

Der Algorithmus der Falldefinition beruht auf vier Säulen: klinische Symptome, Nachweis von JCV-DNA im Liquor mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), Befund der Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels sowie Befund von Hirnbiopsie/Autopsie (siehe Kasten Seite 16).

Das Auftreten neuer fokaler neurologischer Defizite kann auf eine PML hindeuten. Die klinischen Erstsymptome, die dem PEI bei den PML-Verdachtsfällen (Stufe 1–4) nach monoklonaler Antikörper-Therapie berichtet wurden, sind vielfältig (siehe Abbildung).

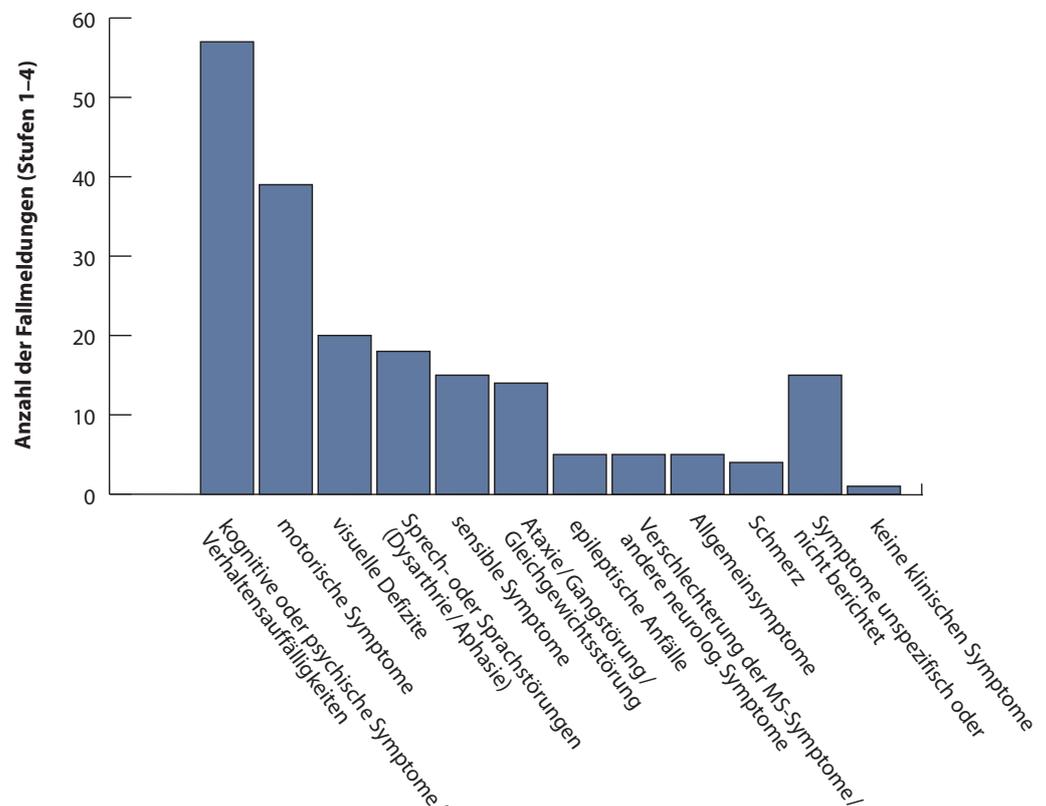


Abbildung:
Erstsymptome einer PML
– eingeteilt in Kategorien –
gemäß den Fallberichten der
Stufen 1 bis 4 aus Deutsch-
land nach Behandlung mit
einem monoklonalen Antikör-
per (mehr als ein Symptom
pro Fall möglich)

Quelle: modifiziert nach Mentzer
et al.⁹

Kasten: Stufen 1 bis 5 der PML-Falldefinition

¹ Histopathologische Evidenz (Demyelinisierung, vergrößerte Oligodendrozyten, bizarre Astrozyten) zusätzlich zu immunohistochemischem (JCV large T-Antigen und JCV-VP1-Kapsidprotein) oder elektronenmikroskopischem Nachweis (JCV-Virione).

² Fokale neurologische Defizite, einschließlich neuer Defizite, die subakut auftreten können, oder Verschlechterung von Defiziten. Mindestens eines der folgenden klinischen Symptome kann vorkommen: kognitive Störungen, Verhaltens-, Persönlichkeitsveränderungen oder Stimmungsschwankungen, Hemiparesen oder fokale Paresen, Sprachstörungen (Aphasie) oder Sprechstörungen (Dysarthrie), retrochiasmale visuelle Defizite, Ataxie oder epileptische Anfälle.

³ Für PML charakteristische Veränderungen im MRT gemäß des radiologischen Befundberichts oder einer (nachträglichen) Beurteilung des MRT durch einen Experten.

⁴ Die PCR für JCV-DNA im Liquor muss dabei von einem Labor mit spezifischer virologischer Expertise und mit einer validierten PCR-Methode durchgeführt worden sein.

Stufe 1 der diagnostischen Sicherheit

- Evidenz für PML aus Hirnbiopsie/Autopsie¹

ODER

- klinische Symptome (konsistent mit PML)²
UND
- Schädel-MRT charakteristisch für PML³
UND
- PCR für JCV-DNA im Liquor positiv⁴

Stufe 2 der diagnostischen Sicherheit

- klinische Symptome (konsistent mit PML)²
UND
- PCR für JCV-DNA im Liquor positiv⁴

Stufe 3 der diagnostischen Sicherheit

- klinische Symptome (konsistent mit PML)²
UND
- Schädel-MRT charakteristisch für PML³
UND
- PCR für JCV-DNA im Liquor oder Hirnbiopsie/Autopsie nicht verfügbar *ODER* PCR für JCV-DNA im Liquor durchgeführt in einem Labor mit unbekannter virologischer Expertise oder unklarem Validierungsstatus der PCR

ODER

- PCR für JCV-DNA im Liquor positiv⁴
UND
- Schädel-MRT charakteristisch für PML³
UND
- klinische Symptome nicht berichtet, unklar oder nicht vorhanden

ODER

- PCR für JCV-DNA im Liquor positiv⁴
UND
- IRIS (Immunrekonstitutionssyndrom; z. B. nach Absetzen des verdächtigen Arzneimittels und/oder nach Therapie)
UND
- klinische Symptome nicht berichtet oder unklar, MRT nicht verfügbar oder unspezifisch (könnte auch mit einem MS-Schub konsistent sein)

Ungenügende Evidenz für eine Klassifizierung der diagnostischen Sicherheit (Stufe 4)

- Fälle, die die Kriterien der Stufen 1–3 nicht erfüllen (z. B. aufgrund fehlender Informationen) *UND* nicht die Ausschlusskriterien (Stufe 5) erfüllen

Ausschluss einer PML (Stufe 5)

Eine PML kann nur ausgeschlossen werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- neurologisch-klinische Bewertung: Alternativdiagnose des behandelnden Neurologen aufgrund der klinischen Symptome und des Verlaufs

UND mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Fehlen von PML-charakteristischen MRT-Veränderungen (MRT wird im radiologischen Befundbericht *ODER* in einer nachträglichen Beurteilung durch einen Experten als nicht charakteristisch für PML beschrieben)
- PCR für JCV-DNA im Liquor negativ⁴
- Hirnbiopsie oder Autopsie negativ hinsichtlich PML

Da die klinischen Symptome nicht pathognomonisch sind, ist eine ausführliche Differenzialdiagnostik notwendig, um eine PML abzugrenzen von einem MS-Schub oder von anderen neuroinflammatorischen Erkrankungen (z. B. ZNS-Beteiligung bei Lupus erythematodes oder ZNS-Vaskulitis), von anderen Infektionen des ZNS (z. B. HIV-Enzephalitis), von Schlaganfällen, Hirntumoren oder von ZNS-Beteiligung bei systemischen Lymphomen etc. Insbesondere kann die Abgrenzung der Symptome einer beginnenden PML von denen eines MS-Schubs schwierig sein. Im Vergleich zum MS-Schub zeigt die PML allerdings langsam progressive neurologische Defizite.

Neben der klinischen Symptomatik ist das Schädel-MRT eine wesentliche Säule der Diagnostik. Die Durchführung des MRT gemäß einem standardisierten Protokoll, wie es zum Beispiel für Natalizumab vorgeschlagen wurde⁴, ist wichtig hinsichtlich der diagnostischen Sensitivität und Spezifität. Allerdings ist beispielsweise eine sichere Differenzierung zwischen PML-Läsion und MS-Läsion allein aufgrund des MRT – vor allem in einem frühen Krankheitsstadium – häufig nicht möglich. Eine sichere Diagnose einer PML kann nicht ausschließlich anhand klinischer Symptomatik und Schädel-MRT gestellt werden, da beide nicht pathognomonisch sind. Differenzialdiagnostisch können weiterhin zum Beispiel ein MS-Schub (bei mit Natalizumab behandelten Patienten) oder andere Erkrankungen, insbesondere in einem frühen Stadium der PML, in Frage kommen.

Die Sicherung der Verdachtsdiagnose einer PML erfordert den Nachweis von JCV-DNA im Liquor mittels PCR oder eine histopathologische Evidenz aus Hirnbiopsie oder Autopsie. Falls der Verdacht auf eine PML nach körperlicher Untersuchung und MRT weiterhin besteht, ist die Untersuchung des Liquors auf JCV-DNA mithilfe der PCR obligatorisch. Die Real-Time-PCR sollte in einem Labor mit spezifischer virologischer Expertise und einer validierten PCR-Methode durchgeführt werden. Eine negative JCV-Liquor-PCR schließt eine PML allerdings nicht aus.⁵ Die Liquor-PCR kann negativ sein, obwohl mit einer PML konsistente klinische Symptome und MRT-Befunde vorliegen, zum Beispiel im Frühstadium einer PML oder während des Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS). Andererseits sind selbst in Laboren mit virologischer Expertise selten auch falsch-positive PCR-Befunde beschrieben worden.⁶ Daher muss die Diagnose einer PML auf einer kombinierten Beurteilung von klinischer Symptomatik, MRT und JCV-Liquor-PCR beruhen, falls keine Evidenz aus einer Hirnbiopsie oder Autopsie vorliegt.

In seltenen Fällen – zum Beispiel bei wiederholt negativer JCV-Liquor-PCR und klinisch fortbestehendem Verdacht auf eine PML – sollte eine Hirnbiopsie in Erwägung gezogen werden. Die Untersuchung einer Hirnbiopsie beziehungsweise von Hirngewebe ist das spezifischste Verfahren zur Diagnosestellung einer PML. Das histologische Bild einer PML ist gekennzeichnet durch Demyelinisierung, vergrößerte Oligodendrozyten und bizarre Astrozyten. Evidenz für eine PML aus einer Hirnbiopsie liegt vor bei einer positiven histologischen Untersuchung in Kombination mit dem immunhistochemischen Nachweis von JCV-Proteinen (JCV large T-Antigen, JCV-VP1-Kapsidprotein) oder alternativ bei einer positiven histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung. Der Nachweis von JCV-DNA mittels In-situ-Hybridisierung ist auch im Hirngewebe von Personen ohne PML beschrieben worden⁷, sodass ein solcher Nachweis allein nicht ausreichend ist, um die Diagnose einer PML zu stellen.

ANWENDUNG DER FALLDEFINITION AUF PML-VERDACHTSMELDUNGEN AUS DEUTSCHLAND

Bis 27.07.2011 wurden dem PEI insgesamt 119 PML-Verdachtsfälle nach Behandlung mit monoklonalen Antikörpern aus Deutschland berichtet. Darunter waren 94 Postmarketing-Spontanmeldungen, 22 Berichte aus Postmarketing-Studien und drei Berichte aus klinischen Studien. Die Zahl der Verdachtsmeldungen je Arzneimittel und die Klassifizierung gemäß der neuentwickelten Falldefinition sind in Tabelle 1 (Seite 18) dargestellt.

Tabelle 1:
Klassifizierung aller PML-Verdachtsfälle nach monoklonalen Antikörpern aus Deutschland (n = 119) gemäß der neuen Falldefinition

* Diese Fälle wurden nur deswegen Stufe 3 zugeordnet (anstelle Stufe 1), weil nicht angegeben wurde, ob die JCV-Liquor-PCR in einem Labor mit spezifischer virologischer Expertise durchgeführt wurde.

Quelle: modifiziert nach Mentzer et al.⁹

monoklonaler Antikörper	Anzahl Fälle gesamt	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Natalizumab	72 (100 %)	25 (34,7 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	16 (22,2 %)	29 (40,3 %)
Rituximab	39 (100 %)	4 (10,3 %)	1 (2,6 %)	10* (25,6 %)	24 (61,5 %)	- (0 %)
Alemtuzumab	4	–	–	1*	3	–
Efalizumab	3	1	–	–	2	–
Ofatumumab	1	1	–	–	–	–
gesamt	119 (100 %)	31 (26,1 %)	2 (1,7 %)	12 (10,1 %)	45 (37,8 %)	29 (24,4 %)

Die Mehrzahl der berichteten Fälle betraf Natalizumab (Tysabri®; n=72), gefolgt von Rituximab (Mabthera® n=39). Bezüglich Efalizumab (ehemals Raptiva®), dessen Zulassung 2009 in der EU und den USA aufgrund eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses widerrufen wurde, wurden drei Verdachtsfälle berichtet. Vier Fälle wurden für Alemtuzumab (MabCampath®) berichtet, das aktuell vom Zulassungsinhaber freiwillig vom Markt genommen wurde.⁸ Eine Verdachtsmeldung bezog sich auf Ofatumumab (Arzerra®), das seit April 2010 in der EU zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugelassen ist.

Insgesamt erfüllten 45 Verdachtsfallberichte (37,8 %) die PML-Falldefinition mit ausreichender diagnostischer Sicherheit (Stufen 1–3). Weitere 45 Berichte wurden als Stufe 4 klassifiziert, überwiegend aufgrund fehlender Informationen (42/45). Fehlende Informationen betrafen Angaben zur PCR (n=40), zum MRT (n=34) und zu klinischen Symptomen (n=15). In 29 Fällen (24,4 %), die sich alle auf eine Therapie mit Natalizumab bezogen, konnte eine PML ausgeschlossen und eine Alternativdiagnose gestellt werden (Stufe 5). Diese bestand in den meisten Fällen (n=26) aus einem Schub, der Verschlechterung oder dem Fortschreiten der MS. Insgesamt wurde bei elf der 119 Verdachtsmeldungen (9,2 %) über eine histopathologische Untersuchung von Hirngewebe berichtet.

Die Patientencharakteristika zu allen in Stufe 1 bis 4 eingeordneten PML-Verdachtsfällen sind in Tabelle 2 dargestellt. 19 Patienten (21,1 %) starben an der PML. Der Anteil der tödlichen Fälle war bei Patienten mit zugrunde liegenden malignen hämatologischen Erkrankungen höher als bei MS-Patienten. Diese malignen Grunderkrankungen bergen selbst ein Risiko für das Auftreten einer PML und können auch zum tödlichen Ausgang beigetragen haben.

Insgesamt bezogen sich die PML-Verdachtsmeldungen der Stufen 1 bis 4 etwa gleichermaßen auf Männer wie Frauen. Die Geschlechterverteilung ist bei Natalizumab und Rituximab invers, was der geschlechtsspezifischen Häufigkeit der meisten Grunderkrankungen entspricht, für deren Therapie diese monoklonalen Antikörper jeweils indiziert sind. Das Alter der Patienten umfasst einen weiten Bereich (23 bis 83 Jahre), ebenso wie die Behandlungsdauer mit dem Antikörper vor Auftreten der PML (ein Monat bis vier Jahre).

monoklonaler Antikörper (Grunderkrankung)	Zahl Fälle (Stufe 1–4)	Geschlecht			Alter (Jahre) Mittelwert und Spanne (min, max)	Exposition/ Behandlungsdauer (Monate) Median und Spanne (min, max) [#]	Todes- folge
		männlich	weiblich	unbekannt			
Natalizumab (MS)	43	15	28	–	43,0 (23–67)	27,5 (5–48)	2
Rituximab (hämatologische Maligno- me, RA, Wegener-Granulo- matose)*	39	22	14	3	65,8 (49–83)	6 (1 Monat–4 Jahre)	11***
Alemtuzumab (B-CLL)**	4	4	–	–	65,3 (58–73)	1; 3; 3; unbekannt	4
Efalizumab (Psoriasis)	3	3	–	–	55,7 (46–66)	13; 39; unbekannt	1
Ofatumumab (B-CLL)**	1	1	–	–	69	5	1
alle	90	45	42	3	54,2 (23–83)	21,5 (1–48)	19

Tabelle 2:
Patientencharakteristika der PML-Verdachtsfallberichte der Stufen 1 bis 4 nach monoklonalen Antikörpern aus Deutschland

* In 32 Fällen wurden hämatologische Malignome und in zwei Fällen rheumatoide Arthritis (RA) als Indikation für Rituximab angegeben. Ein Fall betraf einen Patienten mit Wegener-Granulomatose und in vier Fällen war keine spezifische Indikation verfügbar. Bei den Patienten mit hämatologischen Malignomen kann diese Grunderkrankung zum Auftreten der PML beigetragen haben.

** Bei den Patienten mit B-CLL (chronisch lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp), die mit Alemtuzumab oder Ofatumumab behandelt wurden, kann diese Grunderkrankung zum Auftreten der PML bzw. zum tödlichen Ausgang beigetragen haben.

*** In acht Fällen wurden hämatologische Malignome als Indikation für Rituximab angegeben, ein Fall betraf einen Patienten mit Wegener-Granulomatose, in zwei Fällen war keine spezifische Indikation verfügbar. Die Grunderkrankung kann zum tödlichen Ausgang beigetragen haben.

[#]: Für Alemtuzumab, Efalizumab, und Ofatumumab sind die individuellen Werte für die Exposition angegeben.

B-CLL = chronisch lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp

MS = Multiple Sklerose

RA = rheumatoide Arthritis

Quelle: modifiziert nach Mentzer et al.⁹

REFERENZEN

1. Weisser K et al.: PML nach Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit multipler Sklerose. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2010;1:8-11
2. Angaben zur Inzidenz der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter Natalizumab (Tysabri®) in den USA und Europa. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2012;1:34
3. Kohl KS et al.: The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, et al, eds. Advances in patient safety: from Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology). Rockville, MD: Agency for healthcare research and quality (US), 2005:87-102
4. Biogen Idec: Arzt-Information / Management-Leitlinien. Version 9, 23. Januar 2012: 16-17; <http://tysabri.de/index.php?inhalt=tysabri.sicherheitsmanagement>
5. Kuhle J et al.: Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. Neurology. 2011;77:2010-2016
6. Iacobaeus E et al.: Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. Mult Scler. 2009;15:28-35
7. Tan CS et al.: JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. J Virol. 2010;84:9200-9209
8. Information des Paul-Ehrlich-Instituts zur Marktrücknahme von MabCampath (Alemtuzumab); www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2012/ablage2012/2012-08-14-mabcampath.html
9. Mentzer D et al.: Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(9):927-933. Epub 2012 Jul 17

DISKUSSION

Die von der Expertengruppe entwickelte Falldefinition verbindet verschiedene diagnostische Befunde und klinische Symptome und erlaubt die Klassifizierung von Verdachtsfällen einer PML nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern hinsichtlich diagnostischer Sicherheit. Sie stellt die erste publizierte Falldefinition hierzu dar.⁹

Es ist zu betonen, dass anhand der Falldefinition lediglich die diagnostische Sicherheit hinsichtlich PML und nicht die Kausalität des Zusammenhangs zu dem angeschuldigten Arzneimittel bewertet werden kann. Die Falldefinition liefert jedoch die Basis für jede weitere Datenanalyse. Mit Hilfe der Falldefinition können auch Fallberichte mit unvollständigen Informationen bezüglich ihrer diagnostischen Sicherheit klassifiziert werden. Sie bietet außerdem die Möglichkeit, Daten international zwischen verschiedenen Produkten und Indikationen sowie zwischen aktiven und passiven Surveillance-Systemen vergleichbar zu machen und bildet somit die Basis für eine verbesserte Risikoanalyse und Risikokommunikation zwischen Regulatoren und Ärzten.

Die Anwendung der Falldefinition auf die PML-Verdachtsfälle aus Deutschland verdeutlichte, dass die Menge an Informationen zu einem Fall zwischen den einzelnen Produkten stark variierte. Bei den Fällen, die sich auf Natalizumab bezogen, waren die Informationen in der Regel vollständiger als bei den anderen Produkten. Das kann daran liegen, dass es für mit Natalizumab behandelte Patienten bereits einen Diagnosealgorithmus gibt.

Der insgesamt große Anteil an Verdachtsfällen (37,8%), die – meist aufgrund unvollständiger Informationen – in Stufe 4 (nicht klassifizierbar) eingeordnet wurden, unterstreicht die Notwendigkeit einer Falldefinition. Anhand der Falldefinition lassen sich Datenlücken identifizieren. Sie gibt den behandelnden Ärzten Hinweise, welche Daten essenziell sind, und erleichtert die spezifische Nachfrage nach fehlenden Informationen durch Behörden und Zulassungsinhaber.

In der Literatur wurden einige wenige Fälle beschrieben, bei denen die PML anhand (Routine-) Schädel-MRT und Nachweis von JCV-DNA in der Liquor-PCR diagnostiziert wurde, ohne dass bei Diagnosestellung klinische Symptome bestanden. Unter den dem PEI aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfällen fand sich lediglich ein Fall, bei dem ohne Vorliegen von klinischen Symptomen auf Basis eines pathologischen MRT über den Verdacht einer PML berichtet wurde. Diese sehr seltene Konstellation – Meldung einer PML ohne klinische Symptomatik, aber mit charakteristischem MRT und Nachweis von JCV-DNA in der Liquor-PCR – wird durch die Falldefinition erfasst und in Stufe 3 eingeordnet.

Notwendige nächste Schritte sind eine prospektive Anwendung und Validierung der diagnostischen Kriterien und eine Evaluierung der Anwendbarkeit der Falldefinition auf PML-Verdachtsfälle, die sich nicht auf monoklonale Antikörper beziehen.

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2010 //

D. MENTZER

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen, die jährlich bei Millionen von Menschen durchgeführt werden. In den letzten Jahren ist in vielen Ländern, unter anderem auch in Deutschland, eine wachsende Sorge hinsichtlich realer und vermeintlicher Risiken von Impfungen zu beobachten. Impfstoffe sind, wie alle anderen wirksamen Arzneimittel auch, nicht völlig frei von Nebenwirkungen. Um mögliche neue Arzneimittelrisiken zeitnah erkennen zu können, ist es besonders wichtig, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen zu melden und zu erfassen. Im Folgenden wird eine Übersicht der im Jahr 2010 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplicationen sowie ihre Bewertung vorgestellt.

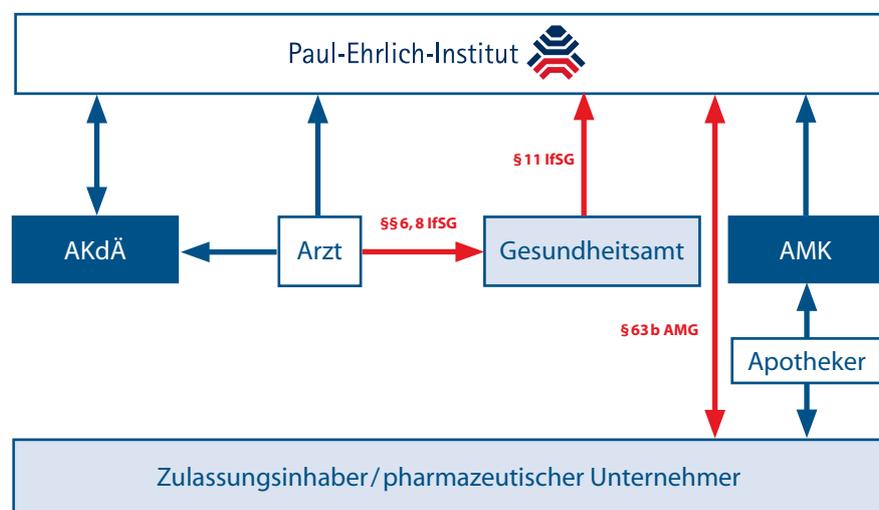
MELDEPFLICHTEN

Der Inhaber der Zulassung beziehungsweise der pharmazeutische Unternehmer (PU) hat nach § 63b Arzneimittelgesetz (AMG) eine gesetzlich geregelte Meldepflichtung von Nebenwirkungen gegenüber der Bundesoberbehörde (für Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Ärzte und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung eines Verdachts einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) gegenüber der jeweiligen Arzneimittelkommission, die entsprechend der Zuständigkeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehungsweise mit dem PEI Informationen zu UAW austauschen. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs.1 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine namentliche Meldepflichtung für Ärzte und Heilpraktiker an das örtliche Gesundheitsamt, wenn der Verdacht besteht, dass nach einer Impfung auftretende Krankheitserscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen könnten und die gesundheitliche Schädigung das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitet (Impfkomplicationen).

Die Gesundheitsämter sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle unverzüglich der zuständigen Landesbehörde und dem PEI in pseudonymisierter Form zu melden (Abbildung 1).

Abbildung 1:
Meldepflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen; rot: gesetzliche Meldepflichtungen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: AkdÄ, Arzneimittelkommission der Apotheker: AMK, Arzneimittelgesetz: AMG, Infektionsschutzgesetz: IfSG



METHODIK DER BEWERTUNG

Es wurden alle Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung/Impfkomplikation, die dem PEI im Jahr 2010 berichtet worden waren, ausgewertet. Verdachtsmeldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1-Impfstoffen wurden nicht berücksichtigt, da sie bis auf vereinzelte Nachmeldungen bereits im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3/2010 veröffentlicht wurden.¹ Es werden daher in der Zusammenfassung lediglich neue Signale zur A/H1N1-Impfung dargestellt. Die Gesamtzahl der Einzelmeldungen kann die Zahl der Verdachtsfälle übersteigen, da der gleiche Verdachtsfall von mehr als einer Quelle gemeldet werden kann (beispielsweise Meldung durch Gesundheitsamt und gleichzeitig durch den Zulassungsinhaber).

Die Auswertung der Meldungen umfasst sowohl fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene eines betroffenen Patienten) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung bei einem Patienten enthalten kann. Der ursächliche Zusammenhang einer Nebenwirkung/Impfkomplikation mit dem verabreichten Impfstoff wird im PEI nach den Kriterien der WHO von „gesichert“ bis „nicht zu beurteilen“ bewertet. Dieses Vorgehen wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben.² Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kriterien der WHO wenig spezifisch sind. Daher ist die Bewertung eines ursächlichen Zusammenhangs immer auch mit einer gewissen Unsicherheit verbunden.

Da auch Ereignisse gemeldet wurden, die weit vor dem Beobachtungszeitraum 2010 lagen, wurde auf eine Kalkulation einer Melderate verzichtet.

Neben der qualitativen Analyse jedes einzelnen Falles werden im PEI zusätzlich quantitative Methoden zur Signaldetektion wie das Proportional Reporting Ratio (PRR) eingesetzt.³ Die Methode wurde im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2012 beschrieben.⁴ Nach Evans et al.³ besteht ein Hinweis auf ein Signal, wenn ein PRR-Wert von mindestens zwei und ein Chi-Quadrat-Wert (χ^2) als Maß für die Verlässlichkeit des Ergebnisses von mindestens vier vorliegen und dabei drei oder mehr Meldungen für das zu untersuchende Ereignis vorhanden sind. Das PEI hat die Angaben der ursprünglichen Meldungen bezüglich des Ausgangs einer Nebenwirkung/Impfkomplikation geändert, wenn von einem bleibenden Schaden auszugehen ist (z. B. bei chronischen Erkrankungen). Die Analyse der Meldungen aus dem Jahr 2010 erfolgte auf dem Kenntnisstand zu den einzelnen Fällen vom 31.12.2011. Auswertungen nach Organklassen („System Organ Class“, SOC) werden genutzt, um Änderungen des Nebenwirkungsprofils eines Impfstoffs zu erkennen. Dabei wird der prozentuale Anteil von unerwünschten Reaktionen, die eine Organklasse betreffen (z. B. Nervensystem), zu allen unerwünschten Reaktionen ermittelt. Eine solche Auswertung wurde für trivalente, saisonale Grippeimpfstoffe durchgeführt, wobei alle Meldungen mit dem Datum der Impfung während der jeweiligen Impfsaison (September bis März) einbezogen wurden.

Abbildung 2:
Zahl der im Jahr 2010 erfolgten Meldungen von Impfkomplikationen durch die Gesundheitsämter (n=454)



Tabelle 1:
Meldungen über
Verdachtsfälle von
Nebenwirkungen/
Impfkomplikationen
an das PEI im
Jahr 2010 in den
einzelnen Alters-
gruppen

	gesamt	Kinder < 2 Jahre	Kinder 2–5 Jahre	Kinder 6–11 Jahre	Kinder 12–17 Jahre	Erwachsene 18–59 Jahre	Erwachsene ≥ 60 Jahre
Fälle (gesamt)	1.551	438	101	72	119	532	207
schwerwiegende Fälle	1.065 (68,7%)	325 (74,2%)	66 (65,3%)	43 (59,7%)	91 (76,7%)	333 (62,6%)	132 (63,8%)
Alter (Median)	18 Jahre	0,6 Jahre	3 Jahre	9 Jahre	14 Jahre	40,5 Jahre	70 Jahre
weiblich	54,5%	41,3%	45,5%	30,6%	82,4%	63,7%	58,9%
männlich	43,5%	58,2%	53,5%	69,4%	17,6%	35,2%	41,1%
Geschlecht unbekannt	2%	0,5%	1%	0	0	1,1%	0
Todesfälle	23 (1,5%)	8 (1,8%)	0	0	1 (0,8%)	3 (0,6%)	11 (5,3%)
bleibender Schaden	46 (3%)	13 (3%)	5 (5%)	1 (1,4%)	3 (2,5%)	17 (3%)	5 (2,4%)
Allgemeinzustand verbessert*	89 (5,7%)	20 (4,6%)	5 (5%)	1 (1,4%)	6 (5%)	37 (7%)	18 (8,7%)
wiederhergestellt	749 (48,3%)	297 (67,8%)	59 (58,4%)	43 (59,7%)	61 (51,3%)	196 (36,8%)	72 (34,8%)
nicht wiederhergestellt*	338 (21,8%)	41 (9,4%)	9 (8,9%)	15 (20,8%)	19 (16%)	178 (33,4%)	64 (30,9%)
unbekannt	308 (19,9%)	59 (13,5%)	23 (22,7%)	12 (16,7%)	29 (24,4%)	101 (19%)	37 (17,9%)

* Zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt

AUSWERTUNG

Im Jahr 2010 erhielt das PEI insgesamt 1.551 Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplikationen (ausgenommen der Meldungen zu pandemischen Influenza-A/H1N1v-Impfstoffen, siehe Methodik). Dabei ist zu beachten, dass bei 371 Meldungen das Impfdatum vor dem 1.1.2010 lag. Bei 309 Meldungen lag das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation vor dem 1.1.2010. Bei 336 Meldungen waren das Impfdatum und/oder das Datum des Auftretens der Nebenwirkung/Impfkomplikation unbekannt. Eine Übersicht der Meldungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

MELDUNGEN DER GESUNDHEITSÄMTER NACH DEM INFZEKTIONSSCHUTZGESETZ

454 der 1.551 Meldungen (29,3%) wurden über die Gesundheitsämter mitgeteilt. Die Zahl der Verdachtsfälle je Bundesland ist in Abbildung 2 dargestellt. Bezogen auf die Bevölkerungsgröße bestehen deutliche Unterschiede der Melderaten der Bundesländer. So beträgt die Melderate in Sachsen ein Fall auf 58.000 Einwohner, in Thüringen 1:91.000, in Bayern 1:188.000, in Hessen 1:265.000 und in Berlin 1:500.000 Einwohner. Insgesamt erscheint die Melderate in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern. Betrachtet man die Verteilung der Meldungen, die das PEI direkt von Ärzten erhielt (907/1.551), so zeigt sich ein geringerer Unterschied zwischen neuen und alten Bundesländern.

BEWERTUNG DES MÖGLICHEN URSÄCHLICHEN ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN UNERWÜNSCHTER REAKTION UND IMPFUNG

In keinem der 1.551 Verdachtsfälle wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der unerwünschten Reaktion und dem Impfstoff nach den Kriterien der WHO vom PEI als „gesichert“ bewertet, in 85 Fällen als „wahrscheinlich“, in 687 Fällen als „möglich“, in 435 Fällen als „unwahrscheinlich“. In 344 Fällen war keine abschließende Beurteilung möglich, da die Datenlage zur Beurteilung nicht ausreichend war. Die PEI-Bewertung der Einzelfallmeldungen findet sich im Anhang I, der auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts abgerufen werden kann.⁵ Wichtig ist, dass sich die Bewertung eines Einzelfalles mit dem wachsenden wissenschaftlichen Erkenntnisstand ändern kann. Unabhängig von der Bewertung im PEI zählt jede Meldung im Rahmen der Detektion neuer möglicher Risikosignale.

MELDUNGEN ÜBER TÖDLICHEN AUSGANG

Bei 1,5 Prozent der Verdachtsfälle (23/1.551) wurde ein tödlicher Ausgang berichtet. In keinem Fall wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ bewertet. In zwei Fällen bewertete das PEI den Zusammenhang als „möglich“:

- Ein Patient erlitt laut Autopsiebericht kurz nach einer Gripeschutzimpfung höchstwahrscheinlich einen anaphylaktischen Schock. Wegen der zeitlichen Nähe zur Impfung wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „möglich“ bewertet. Alternativ ist in diesem Fall auch eine Reaktion nach Schmerzmitteleinnahme nicht ganz auszuschließen.
- In einem zweiten Fall kam es zu einem Ertrinkungstod bei einem Jugendlichen, der vermutlich als Folge eines Fieberkrampfs 28 Tage nach Varizellenimpfung auftrat. Da der Fieberkrampf als Diagnose nicht gesichert ist und auch andere Ursachen (Infekt) berücksichtigt werden müssen, wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen Impfung und Fieberkrampf mit nachfolgender Bewusstlosigkeit und Ertrinken vom PEI als „möglich“ bewertet.

In 15 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis mit tödlichem Ausgang und der jeweiligen Impfung als „unwahrscheinlich“ bewertet. Es handelt sich um folgende Meldungen:

- Vier Meldungen betrafen einen plötzlichen Kindstod nach Infanrix hexa[®] und/oder Prevenar 13[®] sowie Pentavac[®] bei Säuglingen im Alter bis zu drei Monaten. Zahlreiche epidemiologische Studien haben bisher kein erhöhtes Risiko für SIDS (sudden infant death syndrome) nach Gabe von Kinderimpfstoffen ergeben (Übersicht bei⁶).
- Elf Meldungen, bei denen eine andere Todesursache festgestellt wurde (Herzinfarkt n=1, Verdacht einer Lungenembolie n=1, Schlaganfall n=1, Bolusaspiration n=1, plötzlicher Herztod bei bestehenden Risikofaktoren n=2, Infektionen/Sepsis n=4, Tod in der Folge der Grunderkrankung n=1).

In sechs Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „nicht beurteilbar“ bewertet, da entweder keine Todesursache im Rahmen einer Autopsie ermittelt werden konnte oder keine Obduktion (trotz unklarer Todesursache) durchgeführt wurde. Allerdings bestanden in vier der sechs Fälle schwere Grunderkrankungen, die todesursächlich gewesen sein könnten. In einem fünften Fall wurde von einem Angehörigen der Tod einer Seniorin fünf Monate nach Grippeimpfung berichtet, ohne dass weitere Informationen recherchierbar waren. In einem Fall kam es bei einem zwölf Monate alten Kind fünf Tage nach Meningokokken-C- und gleichzeitiger MMR-Impfung zu einem Kreislaufkollaps. Das Kind verstarb in der Folge eines hypoxischen Hirnschadens. Im Rahmen einer Autopsie konnte keine Todesursache gefunden werden.

MELDUNGEN ÜBER BLEIBENDEN SCHADEN

Insgesamt wurden dem PEI 46 Meldungen (24 Kinder, davon zwei ohne genaue Altersangabe, und 22 Erwachsene) über einen bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Dabei konnte kein bestimmtes Muster erkannt werden. Auch wurden verschiedene Impfstoffe angeschuldigt. Vier Fälle wurden vom PEI in einem möglichen Zusammenhang mit der Impfung gesehen, davon zwei Fälle eines Abszesses an der Injektionsstelle und ein Fall einer Hautnekrose (2 x 3 cm) mit Muskelatrophie am Oberarm nach Impfung mit dem 23-valenten Pneumokokkenimpfstoff. In 17 Fällen konnte wegen lückenhafter Information und/oder unzureichendem wissenschaftlichen Kenntnisstand der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung nicht beurteilt werden:

- Drei Meldungen einer Multiplen Sklerose (MS) bei Patientinnen (im Alter von zwölf, 14 und 21 Jahren) nach HPV-Impfung im Jahr 2007, 2008 beziehungsweise mit unbekanntem Impfdatum sowie zwei weitere Meldungen einer MS bei einem Patienten nach FSME-, DT-, Grippe-, Hepatitis-B- und -A-Impfung im Jahr 2004 und einem Patienten nach Hepatitis-A-, Gelbfieber- und Polioimpfung im Jahr 2001. Aufgrund der Meldungen einer MS nach HPV-Impfung wurde eine quantitative Auswertung der relativen Meldehäufigkeit (PRR) zu HPV-Impfung und MS seit der ersten Anwendung in Deutschland bis Ende 2010 ermittelt. Sowohl das alters- (neun bis 45 Jahre) und geschlechtsbezogene PRR (0,63, Chi^2 : 2,68) als auch das nicht stratifizierte PRR (1,5, Chi^2 : 2,24) ergaben keinen Hinweis auf ein Signal.
- Drei Fälle eines unklaren Krankheitsbildes nach FSME-Impfung im Jahr 1998, nach HPV-Impfung im Jahr 2008 und Gripeschutzimpfung im Jahr 2009.
- Drei Fälle einer geistigen Retardierung/Entwicklungsverzögerung nach Impfstoffen zur Grundimmunisierung bei Kindern. In einem Fall wurde nach Impfung im Jahr 1972 mit Tetanus-, Polio- und Pockenimpfstoff eine Epilepsie und Enzephalopathie festgestellt. Zwei weitere Fälle beziehen sich auf Säuglinge, die im Jahr 2000 eine Fünffachimpfung (DTaP-IPV/Hib) erhalten hatten.
- Jeweils ein Fall einer Polymyalgia rheumatica nach DTaP-IPV-Impfung im Jahr 2008, einer Optikusneuritis nach Hepatitis B- und -A-Impfung im Jahr 2008, einer Neurodermitis nach DTaP- und Rotavirusimpfung im Jahr 2010, eines Miller-Fisher-Syndroms nach FSME-Impfung im Jahr 2004, einer Myalgie nach 23-valenter Pneumokokkenimpfung im Jahr 2009 und einer rheumatoiden Arthritis mit Raynaud-Syndrom nach Gripeschutzimpfung im Jahr 2003.

In 25 Fällen wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung als unwahrscheinlich bewertet. Gründe dafür waren (Doppelnennungen möglich):

- Eine alternative Erkrankung beziehungsweise ein anderes Arzneimittel haben wahrscheinlich die unerwünschten Reaktionen ausgelöst (n=13).
- Der wissenschaftliche Kenntnisstand spricht gegen einen ursächlichen Zusammenhang (n=9).
- Das Intervall zwischen Impfung und Auftreten erster Symptome war nicht plausibel (n=6).
- Die Fälle waren unzureichend beschrieben (n=4).
- Die Diagnose war nicht plausibel beziehungsweise es wurde ein unklares Krankheitsbild beschrieben (n=4).

Anzahl der gemeldeten Reaktionen	(%)*	berichtete Reaktion**
303	4,2	Fieber
188	2,6	lokale Reaktion
133	1,8	Kopfschmerz
115	1,6	Synkope/Kreislaufkollaps
107	1,5	Schmerz in einer Extremität
96	1,3	Erythem
95	1,3	Ermüdung
88	1,2	Parästhesie
86	1,2	Erbrechen
78	1,1	Übelkeit
77	1,1	Schwindelgefühl
75	1,0	Arthralgie
75	1,0	Fieberkrampf
71	1,0	Myalgie
68	0,9	Konvulsion
67	0,9	Schüttelfrost
66	0,9	Diarrhoe
65	0,9	Asthenie
62	0,9	Ausschlag
61	0,8	Schwellung an der Injektionsstelle
57	0,8	peripheres Ödem
54	0,7	Urtikaria
53	0,7	Dyspnoe
52	0,7	Pruritus
50	0,7	Schmerz
49	0,7	Hypästhesie
48	0,7	Überempfindlichkeit
44	0,6	Gangstörung
43	0,6	Unwohlsein
42	0,6	Muskelschwäche

*Prozent der Gesamtzahl der gemeldeten Reaktionen (n = 7.307)

** Kodierung der berichteten Reaktionen erfolgt nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) auf der „Preferred Term“-Ebene

Tabelle 2:
Auflistung der häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen aus dem Jahr 2010

DIE HÄUFIGSTEN GEMELDETEN UNERWÜNSCHTEN REAKTIONEN

Insgesamt sind dem PEI im Jahr 2010 7.307 unerwünschte Reaktionen gemeldet worden. Diese Zahl übersteigt die Anzahl der Verdachtsfälle, da mehrere unerwünschte Reaktionen/Symptome zu einem Fall berichtet werden können. Die häufigsten berichteten Reaktionen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Insgesamt handelt es sich um bekannte unerwünschte Reaktionen nach Impfungen. Bei 143 Patienten wurde über einen Krampfanfall berichtet. 75 dieser Patienten erlitten einen Fieberkrampf, davon 73 Kinder bis zum Alter von sechs Jahren und zwei Jugendliche. Fieberkrämpfe sind bekannte Reaktionen nach Impfungen von Kindern und haben insgesamt eine gute Prognose. Bei 68 Patienten wurde ein Krampfanfall ohne Fieber berichtet. Bei neun der 68 Impfungen wurden die Konvulsionen im Zusammenhang mit Synkopen beziehungsweise Kreislaufkollaps berichtet (vier Erwachsene und fünf Kinder). In lediglich vier von neun Fällen konnte die Synkope als primäres Ereignis bestätigt werden. Bei zwei Kindern wurde eine Konvulsion im Rahmen einer hypotonen hyporesponsiven Episode (HHE) beschrieben.

NEBENWIRKUNGSPROFIL DER SAISONALEN GRIPPEIMPfung

In der Grippezeit 2010/2011 wurden trivalente, inaktivierte Impfstoffe eingesetzt, die neben der pandemischen Influenza-A/H1N1-Komponente auch eine -A/H3N2- und eine Influenza-B-Komponente enthielten. Das PEI hat daher die Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen nach trivalenten inaktivierten Impfstoffen der Saison im Vergleich zu den Vorjahren zusammengestellt.

Die gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfungen in der jeweiligen Grippezeit von September bis März wurden entsprechend der zugehörigen Systemorganklassen ausgewertet und in Prozent der Gesamtzahl unerwünschter Reaktionen dargestellt (Abbildung 2). Das Profil der gemeldeten unerwünschten Reaktionen der trivalenten Grippeimpfstoffe der Saison 2010/2011 zeigt im Vergleich zu den saisonalen Grippeimpfstoffen 2008/2009 beziehungsweise 2009/2010 keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich in der Organklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden prozentual etwas mehr Verdachtsmeldungen mit den 2010/2011-Impfstoffen berichtet als 2008/2009. Dies war vor allem auf Fälle mit Kopfschmerzen (31 Meldungen nach Impfungen in der Saison 2010/2011 versus acht Meldungen nach Impfungen in der Saison 2008/2009) und Guillain-Barré-Syndrom (GBS, 17 Meldungen nach Impfungen in der Saison 2010/2011 versus acht Meldungen nach Impfungen in der Saison 2008/2009) zurückzuführen (Abbildung 3, Seite 28). Bei 15 von 17 Meldungen eines GBS nach Grippeimpfstoffen der Saison 2010/2011 traten erste Symptome innerhalb eines Monats nach Impfung auf. Unter Berücksichtigung der 24,4 Millionen vom PEI für Deutschland freigegebenen Impfstoffdosen und der für Deutschland bekannten GBS-Hintergrundinzidenz von 1,75 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr, müssten rein zufällig innerhalb eines Monats mehr als doppelt so viele Fälle eines GBS (ohne Impfung) auftreten. Die Zahl der GBS-Meldungen im zeitlichen Zusammenhang mit Grippeimpfungen der Saison 2010/2011 stellt somit kein Risikosignal dar.

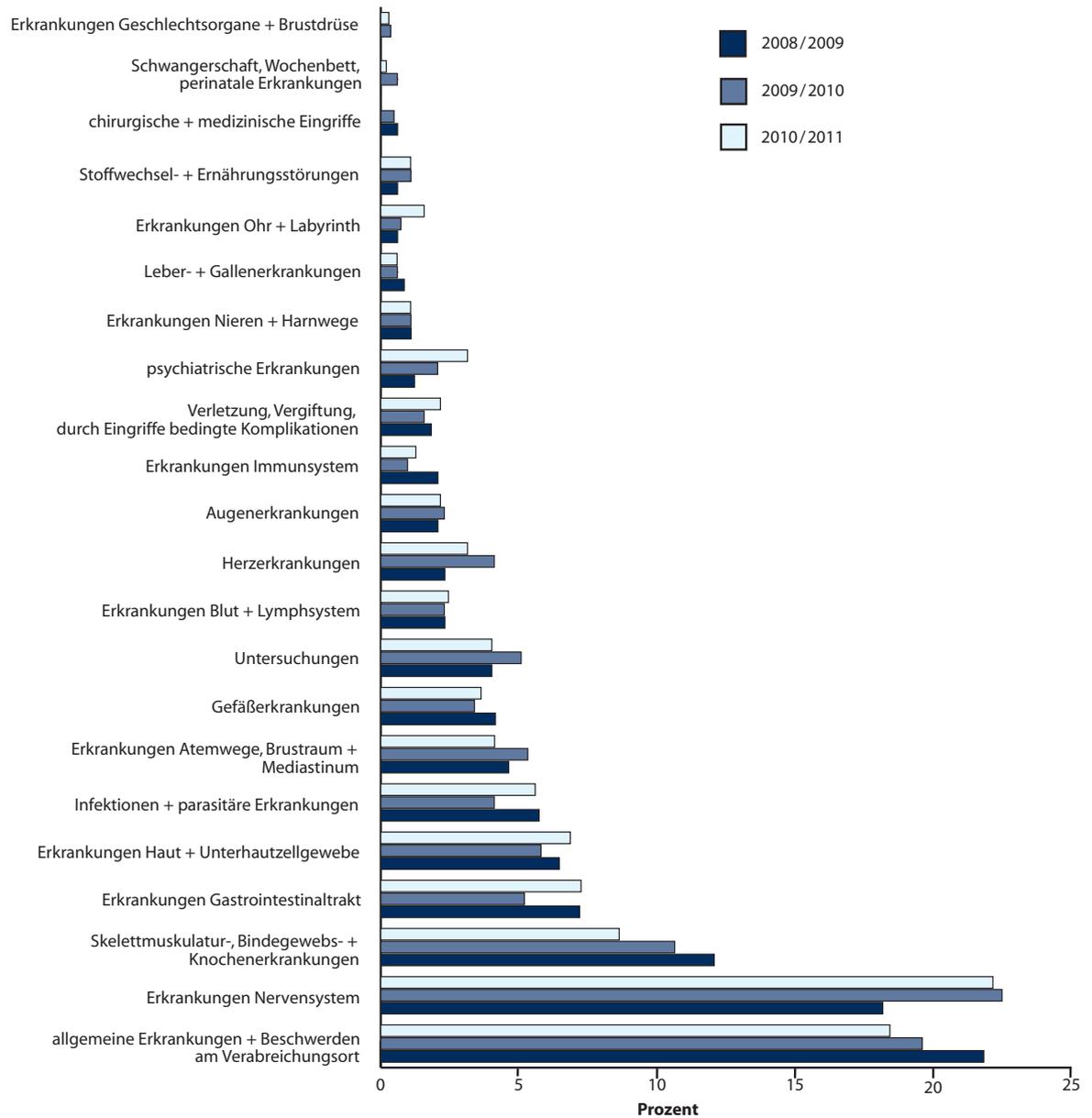


Abbildung 2:
Vergleich der prozentualen Verteilung der unerwünschten Reaktionen nach Organklassen (SOC) aus Meldungen nach Impfung mit trivalenten, inaktivierten Grippeimpfstoffen in der Impfsaison 2008/2009, 2009/2010 und 2010/2011 (berücksichtigt wurden alle Meldungen mit Impfdatum im Zeitraum von September bis März der jeweiligen Saison)

SIGNALE

Am 22.09.2010 hat das „Global Advisory Committee on Vaccine Safety“ (GACVS) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Stellungnahme zu den Ergebnissen von Sicherheitsstudien (nach der Zulassung) zur zeitlichen Assoziation zwischen Invagination und Rotavirusimpfstoffen sowie zu Daten aus der Spontanerfassung veröffentlicht. Das PEI hat zeitnah die jeweils aktuellen Erkenntnisse im Bulletin

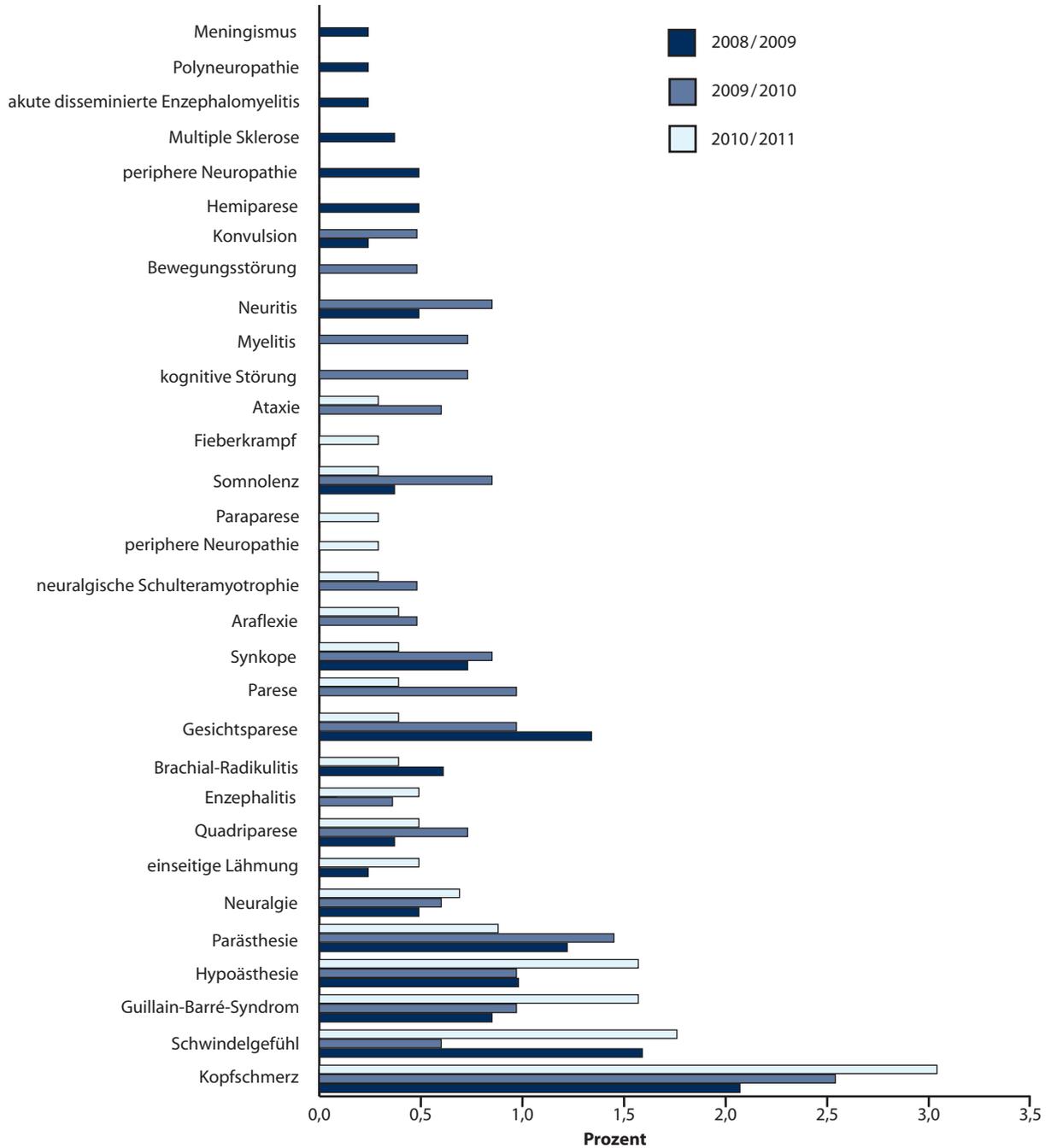


Abbildung 3:
 Prozentualer Anteil gemeldeter neurologischer Reaktionen im Verhältnis zur Gesamtzahl gemeldeter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit trivalenten, inaktivierten Grippeimpfstoffen der Impfsaisons 2008/2009, 2009/2010 und 2010/2011

REFERENZEN

1. Prestel et al.: Auswertung der UAW-Meldungen nach Impfung mit pandemischen Influenzaimpfstoffen; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3/2010: 3-8; www.pei.de/bulletin-sicherheit → Ausgabe 3/2010

2. Keller-Stanislawski B et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. BGBl. 2004;47(12):1151-1164

3. Evans SJ et al.: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug safety.* 2001;10:483-486

4. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2009; Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1/2012: 17-24; www.pei.de/bulletin-sicherheit → Ausgabe 1/2012

5. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen, die dem PEI im Zeitraum 1.1.2010–31.12.2010 gemeldet wurden; www.pei.de/bulletin-anhang-einzelfallmeldungen-2010

6. Robert Koch-Institut: Studie über Todesfälle bei Kindern im 2. bis 24. Lebensmonat (TOKEN-Studie), Studienbericht (www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Weitere_Studien/TOKEN_Studie/Studyreport.pdf?__blob=publicationFile)

zur Arzneimittelsicherheit veröffentlicht.⁶ Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass eine orale Rotavirusimpfung mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten einer Invagination, insbesondere innerhalb der ersten sieben Tage nach der ersten Impfung, verbunden ist (geschätzt ein bis zwei zusätzliche Fälle auf 100.000 Geimpfte). Im Jahr 2010 hat das PEI fünf Meldungen einer Invagination zu Rotarix® und vier Meldungen zu RotaTeq® erhalten.

Im August 2010 wurden aus Schweden und Finnland Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen nach pandemischer Influenza-A/H1N1-Impfung bekannt. In der Folge wurden auch dem PEI aus Deutschland Fälle einer Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit pandemischer Influenza-A/H1N1-Impfung berichtet. Im Meldejahr 2010 waren dies insgesamt acht Fälle. Ausführliche Informationen zum Thema finden sich auf der Homepage des PEI.

ZUSAMMENFASSENDE BEWERTUNG

Im Jahr 2010 sind weniger Verdachtsfallmeldungen zu Nebenwirkungen/Impfkomplicationen im PEI eingegangen als im Jahr 2009 (1.551 versus 1.804). Die Ursachen sind dem PEI nicht bekannt. Der Trend wird weiter beobachtet.

Es sind keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich häufig gemeldeter unerwünschter Reaktionen, der Altersverteilung sowie des Ausgangs der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen im Vergleich zur Auswertung 2009 erkennbar. Eine Ausnahme ist der geringfügige Anstieg der Meldungen mit bleibendem Schaden, was auf eine geänderte Kodierung des PEI zurückzuführen ist.

29,3 Prozent der Meldungen erhielt das PEI über Gesundheitsämter. Im Jahre 2009 waren es noch 41,6 Prozent der Meldungen. Insgesamt ist die bevölkerungsbezogene Melderate zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern.

Die Stammzusammensetzung der saisonalen Grippeimpfstoffe 2010/2011 beinhaltet neben einer Influenza-A/H3N2- und -B-Komponente auch den pandemischen Influenza-A/H1N1-Stamm, der 2009/2010 zirkulierte. Ein Vergleich der saisonalen Grippeimpfstoffe der Jahre 2008/2009, 2009/2010 und 2010/2011 zeigt in Bezug auf das Profil der gemeldeten unerwünschten Reaktionen keine wesentlichen Unterschiede.

Insgesamt wurden im Jahr 2010 Narkolepsie nach pandemischer Influenza-A/H1N1-Impfung und Invagination nach oraler Rotavirusimpfung als neue Risikosignale identifiziert. Zu beiden Signalen hat das PEI jeweils zeitnah gesondert Stellung bezogen.

FAZIT

Im Jahr 2010 wurden dem PEI insgesamt 1.551 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen gemeldet. Aufgrund der Spontanberichte aus dem Jahr 2010 ergab sich keine Änderung des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe.

Das PEI wird zukünftig jeweils in der ersten Ausgabe des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit des Jahres einen Bericht zu den Verdachtsfällen von Nebenwirkungen/Impfkomplicationen aus dem vorletzten Jahr und eine Liste der Kausalitätsbewertungen des Paul-Ehrlich-Instituts veröffentlichen.

// Bedeutung von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien im Rahmen von Post-authorisation safety studies (PASS) – Aspekte der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung //

J. KRAPPWEIS

V. STRASSMANN

H. HILLEN

(BfArM)

Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung können interventionelle klinische Studien oder aber nichtinterventionelle Studien darstellen. Nichtinterventionelle Studien sind dadurch gekennzeichnet, dass sie nicht in den natürlichen Behandlungsprozess eingreifen. Es handelt sich um epidemiologische Beobachtungsstudien. Sie können zur Überwachung von Sicherheitsbedenken wichtiger Bestandteil der Pharmakovigilanz sein. In der neuen Pharmakovigilanzrichtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates (2010/84/EU) wurden neue Vorschriften für die Überwachung von behördlich geforderten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung geschaffen. Weiterhin wurde ein europäischer Rechtsrahmen für Anzeigepflichten für von den pharmazeutischen Unternehmen selbst initiierte Unbedenklichkeitsstudien implementiert.

NICHTINTERVENTIONELLE UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN – WOZU?

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung eines Arzneimittels sind in der neuen Pharmakovigilanzrichtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates (2010/84/EU) im Rahmen von sogenannten „Post-authorisation safety studies“ (PASS) beschrieben, um die Überwachung von behördlich geforderten Unbedenklichkeitsstudien in Europa zu harmonisieren.¹ Daneben wird für von den pharmazeutischen Unternehmen selbst initiierte Unbedenklichkeitsstudien eine einheitliche Anzeigepflicht in Europa geschaffen. Studien nach der Zulassung eines Arzneimittels sind notwendiger Bestandteil von Pharmakovigilanzaktivitäten zur Evaluation von Sicherheitsbedenken, die vor der Zulassung des Arzneimittels nicht ausreichend untersucht werden können.

Obwohl klinische Studien, die zur Zulassung eines Arzneimittels führen, strikten Standards unterliegen und die Studienergebnisse durch die zulassenden Behörden sorgfältig geprüft werden, können die Studien aus verschiedenen Gründen nicht alle Sicherheitsfragen adressieren. Zum einen ist die Zahl von Personen, die in die Zulassungsstudien eingeschlossen werden, im Verhältnis zu Patienten, die das Arzneimittel nach der Zulassung erhalten werden, meist relativ gering. In Zulassungsstudien werden im Allgemeinen einige hundert bis einige tausend Patienten untersucht, mit denen lediglich unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst werden können, die häufig oder gelegentlich auftreten. Seltene oder sehr seltene schwerwiegende UAW lassen sich mit dieser Anzahl behandelter Personen nicht regelhaft erkennen. Des Weiteren erfolgt die klinische Prüfung an einer hochselektierten Patientengruppe. Insbesondere Kinder und Schwangere werden üblicherweise nicht in die Untersuchungen einbezogen. Alte Menschen sind häufig unterrepräsentiert; Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen oder zusätzlicher Einnahme weiterer Arzneimittel werden meist nicht in die Studien aufgenommen. Dies hat zur Folge, dass für die beschriebenen Patientengruppen zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels keine beziehungsweise wenig Erkenntnisse zur Sicherheit der Therapie vorliegen. Darüber hinaus ist die Dauer der klinischen Zulassungsstudien meist nicht lang genug, um sichere Aussagen zu Langzeiteffekten treffen zu können. Die Sicherheit eines Arzneimittels kann daher zum Zeitpunkt der Zulassung nicht abschließend beurteilt werden. Ein adäquates Sicherheitsmonitoring und eine fortlaufende Beobach-

tung von Risiken nach der Zulassung eines neuen Arzneimittels sind somit obligat.

Das Spontanerfassungssystem zur Beobachtung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Marktzulassung des Medikaments ist nicht immer ausreichend, um alle Risiken zu erkennen und alle Fragen zu Sicherheitsaspekten gezielt anzusprechen. Daher ist es häufig notwendig, bereits bei Zulassung des Arzneimittels im Rahmen eines Risikomanagement-Plans (RMP) die Durchführung von Unbedenklichkeitsstudien (Post-authorisation safety studies – PASS) anzuordnen. Je nach Fragestellung stehen hierbei weitere kontrollierte klinische Studien oder nichtinterventionelle epidemiologische Studien zur Auswahl. Beide Studientypen eignen sich jeweils zur Beantwortung unterschiedlicher Fragestellungen. Epidemiologische Beobachtungsstudien, bei denen nicht aktiv in den Behandlungsprozess eingegriffen wird, eignen sich besonders zur Untersuchung von Sicherheitsaspekten bei ärztlicher Routineanwendung.

Fragen, denen im Rahmen nichtinterventioneller Unbedenklichkeitsstudien nachgegangen wird, sind zum Beispiel:

- Wie unterscheidet sich das Patientenkollektiv in der Routinebehandlung von der Population, die im Rahmen der klinischen Studien behandelt wurde?
- Bestätigt sich das in den klinischen Prüfungen gefundene Risikoprofil?
- Treten bisher unbekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf?
- Ergeben sich bisher unbekannte Risiken in speziellen Patientengruppen (z. B. Hochbetagte, Kinder, Schwangere)?
- Überwachung der Effektivität von Risikominimierungs-Maßnahmen: Waren die durchgeführten Maßnahmen effektiv?

WIE SIND NICHTINTERVENTIONELLE UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN DEFINIERT UND REGULIERT?

Artikel 1 Nr. 15 der Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom Dezember 2010 definiert Unbedenklichkeitsstudien nach der Genehmigung wie folgt: „Jede Studie zu einem genehmigten Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“ Diese Definition wurde im Entwurf zur 16. Arzneimittelgesetz (AMG)-Novelle wie folgt umgesetzt (§ 4 Abs. 34 AMG im Entwurf vom 10. Februar 2012)²: „Eine Unbedenklichkeitsprüfung bei einem Arzneimittel, das zur Anwendung bei einem Menschen bestimmt ist, ist jede Prüfung zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen.“

In § 4 Absatz 23 AMG ist der Begriff nichtinterventionelle Prüfung definiert. Im Rahmen von nichtinterventionellen Prüfungen werden Erkenntnisse aus der Arzneimittelbehandlung anhand epidemiologischer Methoden analysiert. Die Behandlung folgt ausschließlich gemäß der ärztlichen Praxis entsprechend den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung. Das heißt, bei einer nichtinterventionellen Studie darf nicht wie bei einer klinischen Prüfung aktiv in den Behandlungsprozess eingegriffen werden. Das bedeutet jedoch nicht, dass nichtinterventionelle Studien ohne Studienplan beziehungsweise Beobachtungsplan, der vor Beginn der Studie erstellt werden muss, auskommen. Ein detaillierter Studienplan ist Voraussetzung für eine zielgerichtete nichtinterventionelle Studie.

Weitere Ausführungen und Voraussetzungen für die Durchführung von nichtinterventionellen Studien nach Umsetzung der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung sind im § 63 f und g der 16. AMG-Novelle beschrieben.² Danach sind nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien, die in Deutschland vom Zulassungsinhaber initiiert werden, der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen.

Unbedenklichkeitsstudien, die die Anwendung eines Arzneimittels fördern sollen oder einen Anreiz für eine bevorzugte Verschreibung oder Empfehlung bestimmter Arzneimittel geben, sind unzulässig.

Bei von den nationalen Behörden oder der EMA angeordneten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien hat der Zulassungsinhaber vor Beginn der Studie den Entwurf des Studienprotokolls vorzulegen. Sowohl für angeordnete als auch für vom Zulassungsinhaber freiwillig durchgeführte Unbedenklichkeitsstudien ist innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Datenerfassung ein abschließender Studienbericht vorzulegen.

Für Studien, die in mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Union durchgeführt werden, sind die Studienprotokolle dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur vorzulegen. Die Studienpläne angeordneter Unbedenklichkeitsstudien werden überprüft und die Studien dürfen erst nach behördlicher Zustimmung begonnen werden. Die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung sieht ebenfalls vor, dass bestimmte Informationen zu angeordneten Unbedenklichkeitsstudien, wie zum Beispiel eine Zusammenfassung des Studienplans, in einem europäischen Register öffentlich zugänglich gemacht werden.

Für vom pharmazeutischen Unternehmer freiwillig durchgeführte Unbedenklichkeitsstudien wurde durch die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung europaweit eine Anzeigepflicht gegenüber den Behörden eingeführt. Eine Anzeigepflicht bestand in Deutschland bisher für sogenannte Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Abs. 6 AMG gegenüber dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beziehungsweise dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als zuständige Behörden. Der Begriff der Anwendungsbeobachtungen ist im AMG nicht genauer definiert. Nach dem derzeitigen Verständnis dieses Begriffes gibt es jedoch eine Schnittmenge zu nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien. Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien werden meist dann auch als Anwendungsbeobachtungen angesehen, wenn es sich um prospektive nichtinterventionelle Kohortenstudien oder um Befragungsuntersuchungen (Surveys) handelt.

WELCHE STUDIENFORMEN SIND FÜR NICHTINTERVENTIONELLE UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN GEEIGNET?

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien sind pharmakoepidemiologische Beobachtungsstudien, die geeignet sind, offene Fragen zur Sicherheit von Arzneimitteln zu untersuchen und zu beantworten. Die Methode der spontanen Einzelfallmeldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) durch klinisch tätige Ärzte reicht häufig nicht aus, um offene Fragen zu Risiken der Arzneimitteltherapie zu beantworten. Daher müssen zusätzlich systematische Untersuchungen unter Anwendung von epidemiologischen Methoden zum Einsatz kommen.

Es ist zwischen prospektiven und retrospektiven nichtinterventionellen Studien zu unterscheiden. Mit prospektiven pharmakoepidemiologischen Studien ist gemeint, dass die benötigten Daten von einem definierten Zeitpunkt ab durch therapeutisch tätige Personen nach einem Beobachtungsplan fortlaufend aktiv gesammelt und dokumentiert werden, während in retrospektiv angelegten Studien die Arzneimittel-expositionsdaten nach Eintritt des interessierenden Ereignisses erhoben werden.

Neben der aktiven beobachtenden Datenerfassung in epidemiologischen Studien können unter bestimmten Voraussetzungen auch Datenbestände aus Routinedaten für Unbedenklichkeitsstudien verwendet werden. Nichtinterventionelle Studien auf der Grundlage von Daten bestehender großer Datenbestände haben den Vorteil, dass sie den Behandlungsprozess in keiner Weise, also auch nicht durch aktive Beobachtung, beeinflussen. Die verwendeten Daten werden primär für andere Zwecke erhoben und können sekundär zur Untersuchung von Fragen der Arzneimittelsicherheit herangezogen werden.

In Deutschland können beispielsweise die Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) für Untersuchungen von speziellen Arzneimittelanwendungsfragen im klinischen Alltag genutzt werden. Typische arzneimittelbezogene Fragen, die auf der Grundlage dieser Daten beantwortet werden können, sind:

- In welchem Umfang, mit welcher Dauer wird das Arzneimittel angewendet?
- Wird das Arzneimittel gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung verordnet?
- Wie groß ist der Umfang des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs (Off-Label-Use)?
- In welchem Umfang erhalten Patientengruppen mit erhöhtem Risiko (z. B. Kinder, Hochbetagte, Schwangere) das Arzneimittel?

Je nach Fragestellung eignen sich Routinedaten aus der Gesundheitsversorgung für die Durchführung von Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien.

Patientenregister sind systematische Datensammlungen von Patienten mit spezifischen Erkrankungen (Krankheitsregister wie zum Beispiel Krebsregister) oder von Patienten mit definierter Arzneimittelbehandlung (Expositionsregister wie beispielsweise Register von Patienten, die mit Wachstumshormonen behandelt werden). Eine besondere Form der Expositionsregister sind Register in speziellen Bevölkerungsgruppen, zum Beispiel Register von arzneimittel-exponierten Schwangeren, die besonders wichtig sind, um neue Erkenntnisse über die Sicherheit von Arzneimittelbehandlungen in der Schwangerschaft zu erlangen. In Deutschland existiert ein Schwangerenregister, welches vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Charité – Universitätsmedizin Berlin) geführt wird. Diese Einrichtung stellt seine Daten als Pharmakovigilanzzentrum unter anderem auch dem BfArM und dem PEI zur Verfügung. Grundlage der Arbeit im PVZ Embryonaltoxikologie ist die Beratung von Patientinnen beziehungsweise deren Ärzten zu Medikamenten in der Schwangerschaft. Die Kontaktmöglichkeiten umfassen Telefon, Fax, E-Mail und Internetportal (Online-Fragebogen).³

Nach einer Erstberatung werden Folgeinformationen eingeholt, um den Schwangerschaftsverlauf nach Arzneimitteleinnahme zu dokumentieren. Die pro- und retrospektiven Falldokumentationen sind Grundlage der Pharmakovigilanztätigkeit, also für das Erfassen von UAW, das Aufdecken von Signalen und die Durchführung von Beobachtungsstudien zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft.

Neben den vorgestellten Studienarten können fast alle epidemiologischen Studiendesigns zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen für Unbedenklichkeitsstudien geeignet sein. So können zum Beispiel auch Surveys zur Beobachtung des Off-Label-Use oder in bestimmten Fällen Metaanalysen zur Analyse von Nebenwirkungen mehrerer Studien als Unbedenklichkeitsstudien angeordnet werden. Die Auswahl des Studiendesigns richtet sich vor allem nach Fragestellung, der Verfügbarkeit der Daten, der Dauer und der Machbarkeit der jeweiligen Studie.

BEISPIELE FÜR NICHTINTERVENTIONELLE UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN

Wie oben beschrieben, sind nichtinterventionelle Studien besonders geeignet, die Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft zu untersuchen, da Schwangerschaft in der Regel ein Ausschlusskriterium in kontrollierten klinischen Prüfungen ist. Ein Beispiel ist die Studie von Weber-Schoendorf et al., in der die Sicherheit von Kalziumantagonisten während des ersten Trimesters der Schwangerschaft untersucht wurde.⁴ Grundlage dieser prospektiven Beobachtungsstudie waren Daten aus elf Schwangerschaftsregistern verschiedener Länder. Die Gruppe der Schwangeren, die mit Kalziumkanalblockern während des ersten Trimenons exponiert war (n = 299), wurde mit einer Kontrollgruppe von nicht exponierten Schwangeren (n = 806) verglichen. Im Ergebnis zeigte sich, dass sich bei den Neugeborenen der mit

Studienformen	Bemerkungen	typische Fragestellungen
Kohortenstudien	Beobachtung der Patienten (meist) prospektiv über einen bestimmten Zeitraum hinweg. Einschluss von Kontrollgruppen möglich. Häufig lange Beobachtungszeiten und teuer. Nicht zur Untersuchung von sehr seltenen Nebenwirkungen geeignet.	Besteht ein Risiko für Nebenwirkungen bei exponierten Patienten? Häufigkeit von Nebenwirkungen? Treten Nebenwirkungen vor allem bei bestimmten Patientengruppen auf? Treten bislang unerkannte unerwünschte Wirkungen in der Langzeitbehandlung auf?
Fall-Kontroll-Studien	Typischerweise retrospektive („rückblickend betrachtende“) Studie, bei der Daten nach Eintreten des Ereignisses erhoben werden. Patienten mit einem bestimmten Ereignis (Fälle) werden mit einer Gruppe von Patienten verglichen, die dieses Ereignis nicht haben (Kontrollen), jedoch aus der gleichen Ursprungspopulation stammen sollten wie die Fälle. Bei Fällen und Kontrollen wird die Exposition, meist die Arzneimitteltherapie vor Eintritt des Ereignisses, erhoben und verglichen.	Treten bestimmte seltene Nebenwirkungen bei exponierten Patienten auf? Führen vorhandene Risiken (z. B. Begleiterkrankungen, Begleitmedikation) bei exponierten Patienten häufiger zu bestimmten Nebenwirkungen?

Tabelle 1:
Ausgewählte Studienformen
für nichtinterventionelle
Unbedenklichkeitsstudien

Kalziumantagonisten exponierten Gruppe keine erhöhte Rate an Fehlbildungen beobachten ließ. Jedoch waren mehr Frühgeburten in der exponierten Gruppe zu verzeichnen als in der Kontrollgruppe, dementsprechend war das Geburtsgewicht signifikant geringer. Dieser Befund kann jedoch auch durch Grunderkrankungen der exponierten Patientinnen erklärbar sein. In dieser Registerstudie erwiesen sich Kalziumantagonisten also nicht als stark teratogene Substanzen, obwohl aufgrund theoretischer Überlegungen und tierexperimenteller Daten ein teratogenes Risiko nicht ausgeschlossen werden konnte.

Mit einer speziellen statistischen Methode, der Metaanalyse, werden Ergebnisse von verschiedenen bereits vorliegenden kleineren oder größeren individuellen Studien gemeinsam analysiert. Diese Methode kann von Vorteil sein, weil hierdurch eine größere Datenbasis entsteht und auf diese Weise die Häufigkeit von seltener auftretenden Ereignissen präziser geschätzt werden kann. Ein Beispiel ist eine Untersuchung von Bohlius et al., in der alle klinischen Studien zusammengefasst und erneut analysiert wurden, die mit Erythropoietin, durchgeführt worden waren.⁵ Die Behandlung mit Erythropoietin hatten Patienten erhalten, die mit einer Chemotherapie wegen Krebskrankung therapiert wurden. Chemotherapien sind häufig Ursache für die Entwicklung einer schweren Anämie. Im Ergebnis der Metaanalyse wurde eine leicht erhöhte Mortalität in der mit Erythropoietin behandelten Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe ohne Erythropoietinbehandlung festgestellt. Zudem war das Thromboserisiko in der Erythropoietin-Gruppe deutlich erhöht. Da dies insbesondere für Patienten zutraf, deren Hämoglobinwert auf hochnormale Werte angehoben worden war, wurden als Maßnahme zur Risikominimierung die Produktinformationen dahingehend verändert, dass der Hämoglobinzielwert, der mit der Behandlung erreicht werden soll, abgesenkt wurde.

WELCHEN QUALITÄTSANFORDERUNGEN MÜSSEN NICHTINTERVENTIONELLE UNBEDENKLICHKEITSSTUDIEN GENÜGEN?

Um eine erfolgversprechende nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie zu planen und durchzuführen, müssen wissenschaftliche Richtlinien bei der Erstellung des Beobachtungsplans, der Durchführung der Studie und bei der Erstellung des Abschlussberichts beachtet werden. Bei behördlicherseits angeordneten nichtinterventionellen Sicherheitsstudien werden die Studienpläne und die Studienberichte

REFERENZEN

1. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf

2. Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. Kabinettsentwurf vom 10.02.2012; www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Laufende_Verfahren/A/AMG/Gesetzentwurf_AMG_Kabinett.pdf [letzter Zugriff am 31.05.2012]

3. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. www.embryotox.de

4. Weber-Schoendorfer C et al.: The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):24-30

5. Bohlius J et al.: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1532-1542

6. EMA: Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP): Module VIII – Post-authorisation studies. EMA/813938/2011; Februar 2012. www.ema.europa.eu

7. International Society for Pharmacoeconomics: Guidelines for Good Pharmacoeconomics Practices (GPP). www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm

8. European Network of Centres for Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance. www.encepp.eu

9. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). <http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GEP.pdf>

10. Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen vom 7. Juli 2010. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/nichtInterventPruef/nichtInterventPruef-home

von den zuständigen Behörden entsprechend evaluiert. Die europäische „Guideline on good pharmacovigilance practices“ (GVP), Module VIII – Post-authorisation safety studies⁶, die im Juli 2012 finalisiert wurde, enthält Empfehlungen zum Aufbau der Studienprotokolle und Abschlussberichte. Verpflichtende Vorgaben für den Aufbau der Studienprotokolle und der Abschlussberichte von behördlich beauftragten nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien finden sich auch in der „Commission Implementing Regulation No. 520/2012“, die die europäische Richtlinie und die Verordnung zur neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung weiter ausführt. Daneben existieren weitere methodische Leitlinien, wie zum Beispiel die Empfehlungen epidemiologischer Fachgesellschaften wie die „Guidelines for Good Pharmacoeconomics Practices of the International Society of Pharmacoeconomics (ISPE GPP, Revision 2, 2007)“, Empfehlungen des europäischen Netzwerks der Zentren für Pharmakoepidemiologie und Pharmakovigilanz (European Network of Centres for Pharmacoeconomics and Pharmacovigilance: ENCePP) für methodische Standards in der Pharmakoepidemiologie.⁸

Auf deutscher Ebene sollten auch die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von „Guter Epidemiologischer Praxis“ (GEP) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)⁹ sowie die Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen beachtet werden.¹⁰

Vor Beginn einer nichtinterventionellen Studie muss ein Studienplan vorliegen, der differenzierte Angaben zur geplanten Beobachtung und Auswertung der Studie enthält. Dabei sollte vorab genau festgelegt werden, was Anlass, Ziel und genaue Fragestellung der Studie sind und welche Parameter beobachtet werden müssen, um das Studienziel zu erreichen. Daneben müssen die Zielpopulation, die erforderliche Anzahl der zu beobachtenden Patienten, Dauer der Studie, Zeitpunkte von Zwischenanalysen und der Erstellung des finalen Abschlussberichtes sowie die geplanten statistischen Analysen vorab definiert werden.

Des Weiteren sollen Empfehlungen zur Erstellung von Studienberichten (Zwischenberichte und Abschlussbericht) angewendet werden. Die „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VIII – Post-authorisation safety studies“ und die „Implementing Regulation“ enthalten detaillierte Angaben zur Präsentation der Studienergebnisse.⁶

Bei behördlich angeordneten Studien werden die Ergebnisse im Netzwerk der europäischen Zulassungsbehörden und von den zuständigen nationalen Behörden bewertet. Im Fall einer Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels durch die neuen Studienergebnisse werden angemessene Maßnahmen, zum Beispiel zur Risikominimierung, beschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer wird anschließend angefordert, die beschlossenen Maßnahmen umzusetzen. Die Maßnahmen können Änderungen der Produktinformation, Bereitstellung von zusätzlichem Informationsmaterial für Ärzte und/oder Patienten, Ergänzung des Risikomanagement-Plans oder Durchführung von weiteren Untersuchungen beinhalten.

FAZIT

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudien sind ein wichtiges Instrument zur Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln nach der Zulassung. Die neue europäische Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz unterscheidet zwischen behördlicherseits angeordneten und von pharmazeutischen Unternehmern beziehungsweise unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchern selbst initiierten nichtinterventionellen Studien und gibt für beide Arten von Untersuchungen Empfehlungen, die die Qualität der Studien sichern sollen. Die entsprechenden Vorschriften sind jedoch nur für behördlich angeordnete Studien verpflichtend. Diese behördlich angeordneten Studien unterliegen einer intensiven Prüfung durch die anordnenden regulatorischen Behörden.

// Wie lassen sich Anti-Drug-Antikörper verhindern? EU-Forschungskonsortium mit Beteiligung des PEI //

Z. WAIBLER

R. SEITZ

(PEI)

Antikörper gegen Medikamente – sogenannte Anti-Drug-Antikörper – sind bei der Behandlung mit biologischen Arzneimitteln eine gefürchtete Komplikation. Bekannt ist das Auftreten solcher Antikörper beispielsweise bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel), bei der Interferonbehandlung sowie bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern. Im Forschungskonsortium ABIRISK – „Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK“ – wird die klinische Relevanz solcher Antikörper gegen biologische Arzneimittel untersucht und nach Möglichkeiten der Risikominimierung gesucht. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist einer von insgesamt 37 europäischen Kooperationspartnern des von der „Innovative Medicines Initiative“ (IMI)¹ geförderten Forschungskonsortiums. Im Folgenden werden das Forschungsprojekt und die Fragestellungen, die vom PEI bearbeitet werden, kurz vorgestellt.

Ziel des Forschungskonsortiums ABIRISK ist es, experimentelle und klinische Daten zusammenzuführen, um das Verständnis der immunologischen Mechanismen und Risikofaktoren für die Entstehung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) zu vertiefen, diagnostische und insbesondere prädiktive Tests zu entwickeln sowie Strategien zur Prävention zu identifizieren. Das PEI fokussiert als Kooperationspartner im ABIRISK-Konsortium in seinen Forschungsarbeiten auf ADA gegen Faktor VIII. Dies geschieht in interdisziplinärer Zusammenarbeit der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin unter Leitung von Prof. Rainer Seitz und der Forschungs-Nachwuchsgruppe „Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten“ unter Leitung von PD Dr. Zoe Waibler. Unterstützt wird das Projekt von der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten unter Leitung von Dr. Brigitte Keller-Stanislawski. Die Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin hat langjährige Expertise in der Zulassung und Betreuung der Produkte zur Behandlung der Hämophiliepatienten. Die wesentlichen proteinanalytischen Methoden sind in der Abteilung etabliert. Hierzu gehören auch Assays, die routinemäßig für die gesetzlich vorgeschriebene Chargenfreigabe der Gerinnungsfaktoren eingesetzt werden. Die Forschungs-Nachwuchsgruppe „Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten“ beherrscht ein großes Spektrum immunologischer und zellbiologischer Testverfahren.

HINTERGRUND

Auch heute noch stellen Inhibitoren (neutralisierende Antikörper, also ADA) gegen Faktor VIII das schwerwiegendste Problem bei der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten mit Faktor-VIII-Konzentraten dar. Bislang ist unklar, wieso Faktor-VIII-Produkte bei ca. 30 Prozent der Hämophiliepatienten zur Induktion solcher ADA führen, wohingegen andere Patienten keine ADA ausbilden.

WAS KANN MAN AUS DEN BISHERIGEN IN-VIVO-DATEN LERNEN?

Das PEI ist sowohl für die Zulassung der Blutprodukte als auch für die Erfassung und Bewertung der Pharmakovigilanzdaten verantwortlich. Dazu gehören die Bewertung und Genehmigung klinischer Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit, die Erfassung und Bewertung von Spontanberichten unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie die Bewertung von Ad-hoc- und regelmäßigen Sicherheitsberichten durch die pharmazeutische Industrie. Die relevanten anonymisierten Daten aus den umfangreichen Datensammlungen werden extrahiert und ausgewertet.

Das Ziel ist es, systematisch Daten zur klinischen Bedeutung von ADA zu sammeln und auszuwerten sowie klinische Daten zu Risikofaktoren zu erheben, um Indikatoren für eine Gefährdung der Patienten zu erkennen und einen Beitrag zur Minimierung des Risikos der Entwicklung von ADA zu leisten. Dazu sollen mögliche Zusammenhänge zwischen Parametern der Behandlung (beispielsweise Applikationsweg, Dosierung, Häufigkeit der Applikation) und dem Auftreten von ADA identifiziert werden. Darüber hinaus sollen die Daten auf Gemeinsamkeiten bei den Patienten untersucht werden, die ADA entwickeln und mit entsprechenden Daten von Patienten verglichen werden, bei denen es nicht zu dieser Komplikation kommt.

EXPERIMENTELLE FORSCHUNG

Bevor Antikörper gegen den Faktor VIII entstehen, muss – gemäß dem Postulat der klassischen Immunologie – das Antigen auf sogenannten antigenpräsentierenden Zellen, wie beispielsweise dendritischen Zellen, präsentiert werden. Über die Erkennung durch den T-Zell-Rezeptor, Aktivierung der T- und B-Zelle kommt es schließlich zur Bildung von Antikörpern (siehe Abbildung 1). Dies ist insbesondere dann möglich, wenn es sich um ein sogenanntes Fremdantigen handelt, was bei vielen Hämophiliepatienten, die einen angeborenen Mangel von Faktor VIII aufweisen, der Fall ist.

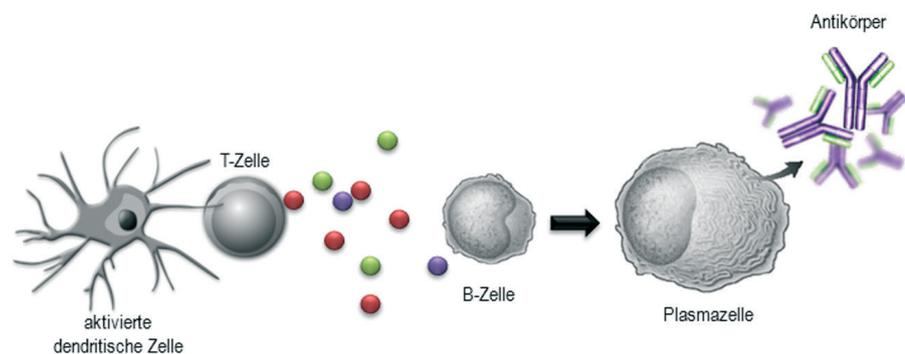
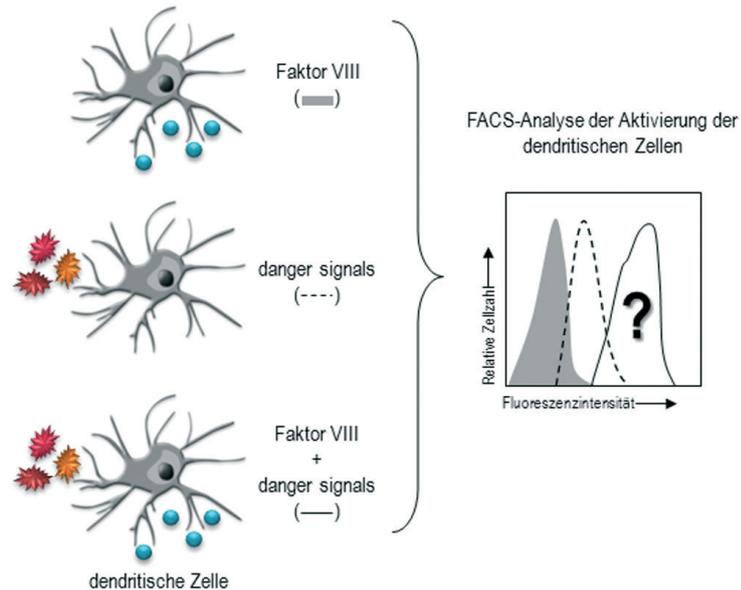


Abbildung 1:
Vereinfachte Darstellung der Kaskade, die von dem Erkennen des Antigens als „fremd“ zur Ausbildung von Antikörpern führt

Quelle: PEI

Die Forscher des PEI konzentrieren sich hierbei zunächst auf die antigenpräsentierenden dendritischen Zellen und untersuchen, welche Faktoren dazu führen, dass es zur Aktivierung dieser Zellen kommt, die in der Folge zur Aktivierung von T-Zellen und der Ausbildung der Antikörper führen kann. Klar ist hierbei, dass der Faktor VIII allein diese Aktivierung nicht auslösen kann. Offen ist jedoch, ob es möglicherweise synergistische Effekte mit sogenannten Gefahrensignalen („danger signals“) gibt, die beispielsweise durch subklinische Infektionen oder Traumata, wie sie bei Hämophiliepatienten häufig vorkommen, freigesetzt werden. In Vorversuchen hatten die Wissenschaftler des PEI bereits erste Anzeichen für einen solchen Effekt gefunden.

**Abbildung 2:****Schematische Darstellung der Experimente zum Testen der Aktivierung von dendritischen Zellen durch Faktor VIII und „danger signals“**

FACS=fluorescence activated cell sorting; Durchflusszytometrie

Quelle: PEI

So werden die Wissenschaftler antigenpräsentierende dendritische Zellen mit Faktor-VIII-Produkten inkubieren. Ein Teil davon erhält zudem noch eine Kostimulation mit Gefahrensignalen (siehe Abbildung 2). Dabei handelt es sich um Liganden der beiden Rezeptortypen „Toll-like-Rezeptor“ und „RIG-I-like-Rezeptor“. Beide Rezeptortypen spielen bei der unspezifischen Erkennung von Pathogenen und damit bei der angeborenen Immunität eine wichtige Rolle. Diese Versuchsansätze werden zunächst mit dendritischen Zellen, anschließend mit dendritischen Zellen und T-Zellen desselben Spenders in Kokultur durchgeführt. Dabei werden sowohl Zellen von Patienten, die bereits ADA entwickelt haben, als auch die entsprechenden Zellen von Gesunden untersucht. Die Idee dazu ist, dass bei den Patienten mit ADA gegen Faktor VIII gerichtete Gedächtniszellen vorhanden sein sollten und es hier aus diesen Gründen zu anderen Reaktionen als bei den Gesunden kommen sollte.

Gemeinsam mit Sébastien Lacroix Desmazes, INSERM, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, gehen die PEI-Wissenschaftler zudem der Frage nach, ob es unbekannte Faktoren im Serum der Patienten gibt, die zu einer Aktivierung der Zellen führen können. Ein Versuchsansatz ist daher, dendritische Zellen mit dem Serum von Patienten und dem Serum von Gesunden zu behandeln und zu prüfen, ob es hier auf der Ebene der Dendriten zu unterschiedlichen Reaktionen kommt.

Das Projekt wird von der „Innovative Medicines Initiative“ über einen Zeitraum von fünf Jahren gefördert. Es ist geplant, nach zwei Jahren die bis dahin erarbeiteten Ergebnisse zu evaluieren.

REFERENZEN

1. IMI; www.imi.europa.eu

NEUES IN KÜRZE

MARKTRÜCKNAHME VON MABCAMPATH®: INFORMATIONEN FÜR ÄRZTE ZUR WEITERVERSORGUNG VON PATIENTEN

Nach der freiwilligen Marktrücknahme von MabCampath® (Alemtuzumab) durch den Zulassungsinhaber Genzyme Europe BV am 15. August 2012 und dem Rückruf steht dieses Arzneimittel nicht mehr zur Verfügung. Bezüglich der Versorgung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL), für die eine Behandlung mit MabCampath® zwingend notwendig ist, bietet Genzyme über die Firma Clinigen einen Infoservice für Ärzte an: Tel.: 069/22 22 34 13, Fax: 0800/589 24 57, E-Mail: customer.services@clinigengroup.com

KEIN ERHÖHTES RISIKO FÜR EPILEPSIEN NACH FÜNFACH-IMPfung BEI KINDERN

In einer populationsbasierten Kohortenstudie an 378.834 Kindern in Dänemark wurde das Risiko für das Auftreten von Fieberkrämpfen und Epilepsien nach dreimaliger Impfung von Kindern im Alter von drei, fünf und zwölf Monaten mit einem kombinierten DTaP-IPV-Hib (Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-inaktivierter Poliomy-

elitis-Haemophilus influenza Typ b)-Impfstoff untersucht. Dabei zeigte sich bei geimpften Kindern am Tag der ersten und zweiten Impfung ein erhöhtes Risiko für einen Fieberkrampf im Vergleich zur Kontrollgruppe. Fieberkrämpfe sind als sehr seltene Nebenwirkung dieser Impfstoffe bekannt. Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von

sieben Jahren nach der ersten Impfung wurde ein vergleichbares (für den Zeitraum drei bis 15 Monate nach Impfung sogar ein geringeres) Risiko für das Auftreten von Epilepsien ermittelt.

Sun Y et al.: Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. JAMA. 2012;307(8):823-831

STELLUNGNAHME DER WHO ZUR SICHERHEIT VON ALUMINIUM IN IMPFSTOFFEN

Das „Global Advisory Committee on Vaccine safety“ (GACVS) bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nahm nach seiner letzten Sitzung im Juni 2012 zu neueren Publikationen über die Sicherheit von aluminiumhaltigen Adjuvantien Stellung¹: Zwei Untersuchungen, die eine Assoziation zwischen Aluminium in Impfstoffen und der Entwicklung von Autismus beschreiben, weisen laut GACVS schwere methodische Mängel auf. Außerdem erlaube der durchgeführte Vergleich von ökologischen Daten zur Aluminiumexposition und dem Auftreten von Autismus in verschiedenen Populationen keine Aussage über einen Kausalzusammenhang. Nach eingehender Bewertung einer neueren quantitativen Risikoanalyse des „Center for Biologicals Evaluation and Research“ (CBER) der US-amerikanischen FDA zur Aluminiumbelastung von Kleinkindern durch Nahrung und Impfungen, kommt die GACVS zu dem Schluss, dass diese Analyse die bestehende klinische und epidemiologische Evidenz für die Sicherheit von Aluminium in Impfstoffen unterstützt.

¹www.who.int/vaccine_safety/topics/adjuvants/Jun_2012/en/#; www.who.int/wer/2012/wer8730.pdf

7. DEUTSCHER PHARMAKOVIGILANZ-TAG IM BfARM

Am 15.11.2012 findet im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) der 7. Deutsche Pharmakovigilanz-Tag statt. Neben aktuellen Beiträgen aus dem Bundesministerium für Gesundheit und dem BfArM stehen UAW-Berichte von Patienten sowie lebensphasenspezifische Risikoerkennung und Prävention im Mittelpunkt der Veranstaltung. Die Veranstaltung soll allen auf diesem Gebiet tätigen Wissenschaftlern und Vertretern aus Behörden, Industrie sowie Krankenkassen die Möglichkeit bieten, neue Ergebnisse vorzustellen, zu diskutieren und Erfahrungen auszutauschen. Die Anmeldung von Beiträgen kann einschließlich der Einreichung von Abstracts bis zum 15.10.2012 per E-Mail (petra.thuermann@helios-klinden.de) erfolgen. Die Tagungsgebühr beträgt 110 € (Industrie) bzw. 60 € (Universität/Behörde). Anmeldungen können bei folgender Adresse erfolgen:

Kontakt: Andrea Stüven, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchionistr. 15, 81377 München; Tel.: 089/70 95-74 81, Fax: 089/70 95-74 82, E-Mail: stueven@ibe.med.uni-muenchen.de; http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2012/4-2012_Abstract.html?nn=3889286

DIEBSTAHL DES GRIPPEIMPFSTOFFS INFLUVAC®: BETROFFENE IMPFSTOFF-CHARGE A05, SAISON 2012/2013

Am 8. August 2012 wurde eine geringe Menge des Grippe-Impfstoffes Influvac® der Firma Abbott während des Transportes gestohlen. Der gestohlene Impfstoff gehörte zu einer einzigen Charge mit der Chargennummer A05, Saison 2012/2013. Um im Interesse der Patienten eine sichere Lieferkette zu gewährleisten und die Verwendung des gestohlenen Produktes zu verhindern, wird Abbott auf den für den Markt freigegebenen Influvac®-Packungen (je 10 Spritzen) der Charge A05 einen Sicherheitsaufkleber anbringen. Dieser Aufkleber ist weiß, hat die Maße 15mmx12mm und befindet sich auf der Vorderseite der Faltschachtel. Influvac®-Packungen der Charge A05 für den deutschen Markt ohne den oben beschriebenen Sicherheitsaufkleber dürfen nicht verwendet werden. Die Firma Abbott bittet jede Person, die Influvac®-Packungen aus der genannten Charge ohne einen Sicherheitsaufkleber erhält, das Unternehmen umgehend zu kontaktieren.

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

04.09.2012 XGEVA® (DENOSUMAB): SCHWERE SYMPTOMATISCHE HYPOKALZÄMIE

Amgen GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Auftreten von schweren Fällen von symptomatischer Hypokalzämie mit tödlichem Ausgang unter der Behandlung mit Xgeva®. Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Denosumab auftreten. Die Fachinformation enthält einen aktualisierten Warnhinweis sowie Empfehlungen zur Minimierung des Risikos.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.09.2012 ZOSTEX® (BRIVUDIN): POTENZIELL TÖDLICHE WECHSELWIRKUNGEN

Berlin-Chemie Menarini AG ruft in einem Rote-Hand-Brief dazu auf, die Wichtigkeit der Kontraindikationen einer gleichzeitigen Anwendung von Brivudin und antineoplastischen 5-Fluoropyrimidinen (5-Fluorouracil [5-FU], Capecitabin, Floxuridin, Tegafur) oder antimykotisch wirksamen 5-Fluoropyrimidinen (Flucytosin), auch in topischen Zubereitungen und in Kombinationsarzneimitteln, wegen des Risikos von potenziell tödlichen Wechselwirkungen zu beachten. Brivudin hemmt irreversibel die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), ein für den Metabolismus von 5-Fluoropyrimidinen notwendiges Enzym. Da mindestens vier Wochen notwendig sind, um die physiologischen DPD-Plasmaspiegel nach Brivudin-Gabe wiederherzustellen, müssen zwischen der letzten Einnahme von Brivudin und einem Therapiebeginn mit 5-FU-haltigen Arzneimitteln auch mindestens vier Wochen vergehen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

03.09.2012 TAVANIC® (LEVOFLOXACIN) UND GENERIKA: INDIKATIONSEINSCHRÄNKUNGEN; NEUE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ANWENDUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über neue Maßnahmen nach einer Bewertung aller Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Danach sind bestimmte Anwendungsgebiete von Levofloxacin (akute bakterielle Sinusitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie, komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen) auf die Situationen einzuschränken, in denen andere Antibiotika, die für die Erstlinien-Behandlung der entsprechenden Infektionen üblicherweise empfohlen werden, als nicht indiziert erachtet werden. Des Weiteren wurden neue schwerwiegende Nebenwirkungen (hypoglykämisches Koma, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, tödliche Fälle von akutem Leberversagen, benigne intrakranielle Hypertonie, vorübergehender Sehverlust, Pankreatitis, Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis, Bänder- und Muskelrisse, Hörverlust) und entsprechende Warnhinweise in die Produktinformationen aufgenommen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

30.08.2012 CODEIN: GENETISCHER POLYMORPHISMUS – TODESFÄLLE BEI KINDERN

Nach Berichten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA über Todesfälle nach Einnahme von Codein bei Kindern teilt das BfArM mit, dass aus Deutschland im Zeitraum von 1978 bis August 2012 für Codein eine Todesfallmeldung im Kindesalter vorliegt. Bei zwei dreijährigen eineiigen Zwillingen, die im Rahmen einer Erkältung mit Codein behandelt wurden, kam es zu einer Codeinvergiftung, die bei einem Zwilling zum Tod führte. Beide Kinder gehörten zu den sogenannten „Ultra-rapid“-Metabolisierern, die aufgrund eines genetischen Polymorphismus eine hohe Aktivität des Enzyms CYP2D6 aufweisen. Dadurch wird Codein sehr schnell zu Morphin umgewandelt und es werden hohe Morphinkonzentrationen im Blut erreicht. In der Folge können lebensgefährliche Nebenwirkungen, insbesondere ausgeprägte Atemdepressionen auftreten. In diesem Zusammenhang weist das BfArM auf die genaue Einhaltung der Dosierungsanleitung für codeinhaltige Arzneimittel hin. Insbesondere bei kleinen Kindern sollte die Codeindosis so niedrig und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

29.08.2012 DEPOCYTE® 50 MG INJEKTIONSSUSPENSION (LIPOSOMALES CYTARABIN ZUR INTRATHEKALEN INJEKTION): RÜCKRUF

Mundipharma GmbH informiert in einem Rote-Hand-Brief über die bei einer behördlichen Inspektion festgestellten Mängel im Herstellungsbetrieb des Fertigproduktes DepoCyte®. Aufgrund des potenziellen Risikos einer mangelnden Sterilität wurde das Arzneimittel zurückgerufen. Patienten sind auf eine alternative Therapie umzustellen bzw. bis auf Weiteres nicht neu auf eine Behandlung mit DepoCyte® einzustellen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

15.08.2012 CALCITONIN: EINSCHRÄNKUNG DER INDIKATION UND MARKTRÜCKNAHME DES NASENSPRAYS

Die Hersteller und Vertreiber von Calcitonin-haltigen Arzneimitteln informieren in einem gemeinsamen Rote-Hand-Brief über Hinweise auf ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei langfristiger Anwendung von Calcitonin im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten. Nach einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses Calcitonin-haltiger Arzneimittel im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden die Anwendungsgebiete eingeschränkt, eine Marktrücknahme der intranasalen Anwendung bei Osteoporose sowie eine begrenzte Anwendungsdauer und Dosierung empfohlen.

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

[LINK
ZUM BEITRAG](#)

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit) --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb